

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

HEALTH
CARE

• INVEN
• HEAL
• INSPI

• RESEARCH
• INNOVATION
• TECHNOLOGY

• MEDICAL CARE
• SOLUTION
• IDEA

• INVENTORS
• CREATIVITY
• DISCOVERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Том (Vol.) 20, №1, 2023



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Мы рады приветствовать наших читателей, постоянных и вновь присоединившихся авторов. Представляем вам первый в этом году номер журнала «Проблемы здоровья и экологии».

В 2023 году мы сохраним традиции нашего издания и продолжим публикацию статей по широкому спектру медицинской и биологической направленности. В этом номере несомненный интерес представляют собой работы, направленные на оценку резистентности бактерий с использованием современных молекулярно-генетических подходов.

Высокое практическое значение будут иметь данные, полученные авторами в отношении анатомических, клинических и морфологических особенностей различной патологии сосудов, нервов, пищеварительной системы и паренхиматозных органов.

Несомненно, сильной стороной номера являются публикации, посвященные различным аспектам общественного здоровья и радиационной гигиены.

Мы благодарим наших читателей за верность и внимание к нашему изданию. Такое доверие дает нам уверенность в выбранном пути и заставляет трудиться с удвоенной силой. В 2023 году наш журнал будет интересен темами, авторским взглядом и современным редакционно-издательским оформлением.

С УВАЖЕНИЕМ,
РЕКТОР УНИВЕРСИТЕТА,
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

И.О.СТОМА

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Научно-практический журнал

Том 20, № 1, 2023

(январь – март)
Сквозной номер выпуска — 75

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: PИHЦ, Google Scholar, ROAD,
Research4life, Ulrich's, WorldCat

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

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

Форма отправки статей и правила для авторов размещены на сайте:

<https://journal.gsmu.by>

Адрес редакции:

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

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

Подписка:

Беларусь (РУП «Белпочта»)

00550 — для индивидуальных подписчиков
005502 — для организаций

Российская Федерация

ООО «Прессинформ»
подписной индекс — 00550
электронный каталог высылается по запросу
e-mail: podriska@grp.spb.ru
ООО «Екатеринбург-ОПТ»
(филиал ГК «Урал-Пресс»)
подписной индекс — 012744
подписку можно оформить через
интернет-магазин

Цена свободная

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

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

Заместитель главного редактора:

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

Почетный научный редактор:

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

Ответственный научный редактор:

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

Ответственный секретарь:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Варью Имрэ, MD, PhD, MPH, CHES, специалист по коммуникациям в области общественного здравоохранения
Университета Земмельвайса (Будапешт, Венгрия)

Волотовский Алексей Игоревич, д.м.н., профессор, декан лечебного факультета Белорусского госу-
дарственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Гаин Юрий Михайлович, д.м.н., профессор, проректор по научной работе Белорусской медицинской
академии последипломного образования (Минск, Беларусь)

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

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

Калинин Андрей Леонидович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Камышников Владимир Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лаборатор-
ной диагностики Белорусской медицинской академии последипломного образования (Минск, Беларусь)

Карпов Игорь Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней
Белорусского государственного медицинского университета, член-корр. НАН Беларуси (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 онкологии, гематологии и им-
мунологии Белорусской медицинской академии последипломного образования (Минск, Беларусь)

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

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)

Латышева Валентина Яковлевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирур-
гии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии, ФПКИП Гомельского государственного медицин-
ского университета (Гомель, Беларусь)

Лызигов Алексей Анатольевич, д.м.н., профессор, старший ангиохирург отделения сосудистой хи-
рургии клиники Кембриджского университета (Кембридж, 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)

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

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

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

Ниткин Дмитрий Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии и нефрологии Бело-
русской медицинской академии последипломного образования (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 Нурииса 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 Дмитрий 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, заведующий кафедрой урологии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
- Смышчëк Василий Борисович**, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра медицинской экспертизы и реабилитации (Городище, 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)
- 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)
- Филонок Василий Алексеевич**, д.м.н., профессор, проректор по научной работе Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
- Франко Оскар**, MD, PhD, FESC, FFPN, директор Института социальной и профилактической медицины, профессор кафедры эпидемиологии и общественного здравоохранения Бернского университета (Берн, Швейцария)
- Чернякова Юлия Михайловна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
- Щепелькевич Алла Петровна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
- Щерба Алексей Евгеньевич**, д.м.н., доцент, заместитель директора по хирургической работе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- Белов Юрий Владимирович**, д.м.н., профессор, действ. член РАМН, 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, действ. член РАМН, академик РАН, руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций и фтизиатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)
- Брико Николай Иванович**, д.м.н., профессор, действ. член РАМН, 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, заведующий кафедрой хирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования (Минск, Беларусь)
- Гелпе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Москва, Россия)
- Герасименко Михаил Александрович**, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)
- Жаворонек Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
- Жук Игорь Георгиевич**, д.м.н., профессор, ректор Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, Беларусь)
- Комодо Николо**, MD, PhD, профессор, президент Флорентийской медицинской ассоциации, директор Департамента здравоохранения Флорентийского государственного университета (Флоренция, Италия)
- Кроткова Елена Николаевна**, к.м.н., доцент, первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)
- Куденьчук Николай Николаевич**, начальник Главного управления по здравоохранению Гомельского областного исполнительного комитета (Гомель, Беларусь)
- Лазаренко Виктор Анатольевич**, д.м.н., профессор, ректор Курского государственного медицинского университета (Курск, Россия)
- Митрохин Олег Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей гигиены Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
- Осочук Сергей Стефанович**, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
- Пивневич Дмитрий Леонидович**, министр здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)
- Прилутневич Татьяна Валерьевна**, д.м.н., доцент, член-корр. РАН, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова (Москва, Россия)
- Решетников Владимир Анатольевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
- Рожко Александр Валентинович**, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Беларусь)
- Рубникович Сергей Петрович**, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, ректор Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
- Рузанов Дмитрий Юрьевич**, к.м.н., доцент, директор Республиканского научно-практического центра медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения (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 Эрстовна**, 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,
WorldCat

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 site

www.journal.gsmu.by

Editorial office address:

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

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

Subscription:

Belarus (RUE «Belpochta»)

00550 — for individual subscribers

005502 — for organizations

Russian Federation

LLC «Pressinform»

subscription index — **00550**
electronic catalogue is sent upon request,
email: podpiska@crp.spb.ru

LLC «Yekaterinburg-OPT» (branch of the
Ural-Press Group of Companies)
subscription index — **012744**

subscription may be made through
the online-store

Free price

HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Problemy zdorov'ya i ekologii
Scientific and practical journal

Vol. 20, No 1, 2023

(January – March)
Continuous issue — 75

EDITOR-IN-CHIEF:

Igor O. Stoma, D.Sc (Medicine), 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), 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 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), Vice-Rector for Scientific Work of Gomel
State Medical University (Gomel, Belarus)

Executive secretary:

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

EDITORIAL BOARD

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

Var'ju Imre, Expert in Public Healthcare Commination, MD (general medicine), PhD (molecular medicine),
MPH (health communication), CHES (Budapest, Hungary)

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

Aleksey I. Volotovskiy, D.Sc (Medicine), Dean of the Faculty of General Medicine of Belarus State Medical
University (Minsk, Belarus)

Yuri M. Gain, D.Sc (Medicine), Vice-Rector for research work of Belarusian Medical Academy of Postgraduate
Education (Bel MAPE) (Minsk, Belarus)

Gennady L. Gurevich, D.Sc (Medicine), Director of the Republican Scientific and Practical Center of
Pulmonology and Phthysiology (Minsk, Belarus)

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

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

Vladimir S. Kamyschnikov, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Bel MAPE) (Minsk, Belarus)

Igor A. Karpov, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Infectious Diseases of Belarusian State Medical
University, corresponding member of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)

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

Natalia N. Klimkovich, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Child Oncology, Hematology and
Immunology of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Bel MAPE) (Minsk, Belarus)

Zhanna V. Koliadich, D.Sc (Medicine), 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), Head of the Department of Penitentiary Medicine of Yevdokimov A.
I. Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Kumagai Atsushi, 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)

Valentina Ya. Latysheva, D.Sc (Medicine), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery with
Courses of Medical Rehabilitation, Psychiatry, FPDR of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Aleksey A. Lyzikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Angiosurgeon at the Department of
Vascular Surgery of Cambridge University Hospital (Cambridge, United Kingdom).

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

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

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

Vladimir Yu. Mishin, D.Sc (Medicine), 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), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Belarus State
Medical University (Minsk, Belarus)

Dmitriy M. Nitkin, D.Sc (Medicine), Professor of the Department of Urology and Nephrology of Belarusian
Medical Academy of Postgraduate Education (Bel MAPE) (Minsk, Belarus)

the archives of the journal are available on the websites:

<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>
© Health and Ecology Issues, 2023

Printed at the EI «GomGMU»
Approved for publication on 13.03.2023.
Format 60 × 84 1/8. Offset paper.

Arial Font.
Edition 150 copies. Order № 117

Vasily S. Novikov, D.Sc (Medicine), Vice-President of Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)
Irina A. Novikova, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Nurinis J. Odinaeva, D.Sc (Medicine), 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 of the Department of Theory and Methodology of Physical Education and Sports Medicine of Vitebsk State University named after P.M. Mashero (Vitebsk, Belarus)
Andrey A. Pyko, PhD, 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)
Dmitriy P. Salivonchik, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Internal Diseases № 3 with Course of Radiodiagnostics and Actinotherapy of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Natalia I. Simchenko, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Urology Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Vasily B. Smychok, D.Sc (Medicine), Director of National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation (Gorodishe, Belarus)
Nikolay F. Soroka, D.Sc (Medicine), Professor of the 2nd Department of Internal Diseases of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aleksander N. Stozharov, D.Sc (Biology), Professor of the Department of Radiation Medicine and Ecology of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aleksander V. Strotsky, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Urology of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Anatoly L. Uss, D.Sc (Medicine), Head of the Republican Hematology and Bone Marrow Transplantation Center, Deputy Director for Hematology of Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (Minsk, Belarus)
Vasily A. Filonyuk, D.Sc (Medicine), Professor, Vice-Rector for Scientific Work of Belarus State Medical University (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), Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Field Surgery of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Alla P. Shepelkevich, D.Sc (Medicine), Professor of the Endocrinology Department of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aliaksei E. Shcherba, D.Sc (Medicine), Deputy Director for Surgery of Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (Minsk, Belarus)

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Yury V. Belov, D.Sc (Medicine), Director of the Institute of Cardio-Aortic Surgery of Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)
Nikolay A. Beliakov, D.Sc (Medicine), 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, Full Member of Russian Academy of Sciences (Saint-Petersburg, Russia)
Nikolay I. Briko, D.Sc (Medicine), 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, Full Member of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
Sergei B. Volf, D.Sc (Medicine), Vice-Rector for Scientific Work of Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Aleksandr V. Vorobei, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Surgery of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Corresponding Member of National Academy of Sciences, (Minsk, Belarus)
Natalia A. Gepppe, D.Sc (Medicine), 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), Director of Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)
Sergei V. Zhavoronok, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Infectious Diseases of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Igor G. Zhuk, D.Sc (Medicine), Rector, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographical Anatomy of Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Comodo Nicolo, MD, PhD, Professor, President of President of the Florence Medical Association, Director of the Department of Healthcare at Florence State University (Florence, Italy)
Elena N. Krotkova, Cand. Sc. (Medicine), First Deputy Minister of Health of the Republic of Belarus (Grodno, Belarus)
Nikolai N. Kudenchuk, Head of the Main Department of Health of Gomel Regional Executive Committee (Gomel, Belarus)
Viktor A. Lazarenko, D.Sc (Medicine), Rector of Kursk State Medical University (Kursk, Russia)
Oleg V. Mitrohin, D.Sc (Medicine), 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), Head of the Research Laboratory of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Dmitry L. Pinevich, Minister of Health of the Republic of Belarus (Minsk, Belarus)
Tatiana V. Priputnevich, D.Sc (Medicine), Director of the Institute of Microbiology, Clinical Pharmacology and Epidemiology of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)
Vladimir A. Reshetnikov, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care at F.F. Erisman Institute of Public Health and Health Management at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Aleksander V. Rozhko, D.Sc (Medicine), Professor, Director Republican Research Center of Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel, Belarus)
Sergei P. Rubnikovich, D.Sc (Medicine), Rector of Belarusian State Medical University, Corresponding member of National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Dmitry Yu. Ruzanov, Cand. Sc. (Medicine), director of the Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health (Minsk, Belarus)
Sergei A. Saiganov, D.Sc (Medicine), Rector of Mechnikov North-West State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)
Victor A. Snezhitsky, D.Sc (Medicine), Professor of the Department of Internal Medicine I at Grodno State Medical University, Corresponding Member of National Academy of Sciences of Belarus (Grodno, Belarus)
Takamura Noboru, MD, PhD, Coordinator of International Cooperation Programs at Nagasaki University (Nagasaki, Japan)
Stanislaw I. Tretyak, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Surgical Diseases №2 at Belarusian State Medical University, Full Member of National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Guzel E. Ulumbekova, D.Sc (Medicine), 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), Full Member of 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), Rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Anatoliy T. Shchastnyy, 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)
Yamashita Shunichi, M.D., Ph.D, 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

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Н. А. Бонда, И. О. Стома, О. В. Осипкина, А. А. Зяцьков, А. С. Шафорост, Е. В. Карпова, Д. В. Тапальский

Молекулярно-генетические маркеры резистентности и вирулентности инвазивных штаммов *Klebsiella pneumoniae* по данным полногеномного секвенирования 7

Е. Г. Малаева, Л. П. Зайцева, А. С. Князюк, О. В. Осипкина

Цитологический метод исследования в диагностике уринарной патологии при циррозе печени 16

С. В. Гопоняк

Цитокиновый и гормональный статус у женщин репродуктивного возраста с туберкулезом легких 26

Г. Е. Литвинов, В. Б. Смычек, Н. В. Галиновская, Н. А. Евсеенко, А. В. Лапин

Эффективность применения КВЧ-терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями, страдающих хроническим болевым синдромом 32

Л. В. Косцова

Метод определения риска развития репродуктивной потери в первом триместре беременности 41

М. А. Юденко, И. В. Буйневич, Д. Ю. Рузанов

Внелегочный туберкулез: особенности диагностики 48

Л. А. Черняк, П. В. Гарелик, М. В. Горецкая, В. М. Шейбак

Состояние местного иммунитета при флегмонах челюстно-лицевой области и шеи на фоне локальной фотодинамической терапии 56

И. Д. Шляга, М. О. Межейникова, Н. П. Челебиева, И. П. Главацкая, И. Ф. Шалыга

Анализ хронической патологии глотки по результатам патологогистологических заключений 65

В. В. Пономарев, Е. В. Редуто

Клинико-иммунологические и нейрофизиологические корреляции при паранеопластической полинейропатии, обусловленной мелкоклеточным раком легких 75

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. В. Кузьменко, В. Н. Жданович

Хирургическая анатомия внутритазовых ветвей верхней ягодичной артерии у людей мезоморфного соматотипа 84

Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров, Э. А. Надыров

Патоморфологические изменения органов лабораторных животных с экспериментальным циррозом печени 91

А. М. Юрковский, Е. И. Письменникова, С. Л. Ачинович

Дистрофические изменения седалищного нерва: сопоставление ультразвукографических и морфологических данных (пилотное исследование) 101

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

В. Б. Смычек, П. А. Ильяхин, Э. Г. Слипченко, Л. Н. Титова

Оценка способности к трудовой деятельности у пациентов, страдающих раком молочной железы с абсолютно неблагоприятным клинико-трудовым прогнозом 110

М. П. Каплиева, А. А. Каплиев

Страховая медицина Беларуси в первой трети XX в. 117

Д. Б. Куликович, Н. Г. Власова

Выявление однородных по дозе внешнего облучения групп жителей загрязненных территорий по совокупности информативных фактор-признаков 123

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Н. Г. Кадочкина, А. В. Проневич

Первые клинические проявления расслаивающей аневризмы грудной аорты и важность их роли для своевременной диагностики заболевания 131

И. А. Новикова, О. А. Романива, А. П. Саливончик, С. А. Ходулева, С. С. Прокопович

Синдром гипериммуноглобулинемии E 136

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

А. В. Воропаева, А. Д. Борсук, Н. И. Шевченко, С. М. Мартыненко

Определение резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в образцах биоптатов слизистой оболочки желудка с использованием TaqMan® MGB-зондов 144

А. С. Шафорост, А. А. Зяцьков, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. В. Воропаева, Н. А. Бонда, И. О. Стома

Опыт проведения секвенирования генома *Klebsiella pneumoniae* с использованием метода коротких прочтений на платформе Illumina 152

Интересная, полезная книга

Рецензия на учебное пособие И.О. Стомы «Эпидемиология и вакцинация» 160

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

Nadezhda A. Bonda, Igor O. Stoma, Olga V. Osipkina, Aliaksei A. Ziatskov, Alexander S. Shaforost, Elena V. Karpova, Dmitry V. Tapalski
Molecular genetic markers of resistance and virulence of invasive *Klebsiella pneumoniae* strains according to whole genome sequencing data 8

Ekaterina G. Malaeva, Larisa P. Zaitseva, Andrei S. Knyazyuk, Olga V. Osipkina
Cytological method of research in the diagnosis of urinary pathology in liver cirrhosis 16

Svetlana V. Goponiako
Cytokine and hormone status of women of reproductive age with pulmonary tuberculosis 26

Gennady E. Litvinov, Vasily B. Smychek, Natallia V. Halinouskaya, Natalia A. Evseenko, Aleksander V. Lapin
The effectiveness of EHF therapy in patients with malignant neoplasms suffering from chronic pain syndrome 32

Liubou V. Kastsova
Method for determining the risk of developing reproductive loss in the first trimester of pregnancy.. 41

Marina A. Yudenko, Irina V. Buinevich, Dmitry Yu. Rusanau
Extrapulmonary tuberculosis: diagnostic features..... 48

Liudmila A. Cherniak, Petr V. Harelik, Maryana V. Haretskaya, Vladimir M. Sheibak
State of local immune in phlegmon of the maxillofacial region and neck on the background local photodynamic therapy 56

Irina D. Shlyaga, Maryna O. Miazheynikava, Natalia P. Cheliabiyeva, Iryna P. Hlavatskaya, Igor F. Shalyga
Analysis of chronic pathology of the pharynx according to the results of pathohistological findings 65

Vladimir V. Ponomarev, Eugeni V. Reduto
Clinical-immunological and neurophysiological correlations in paraneoplastic polyneuropathy caused by small cell lung cancer 76

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

Alexander V. Kuzmenko, Vitaliy N. Zhdanovich
Surgical anatomy of the intrapelvic branches of the superior gluteal artery in people of a mesohomorphic somatotype 84

Dmitry A. Evseenko, Zalimhan A. Dundarov, Eldar A. Nadyrov
Pathomorphological changes in the organs of laboratory animals with experimental liver cirrhosis... 91

Alexei M. Yurkovskiy, Evgeniya I. Pismennikova, Sergey L. Achinovich
Dystrophic changes in the sciatic nerve: a comparison of ultrasonographic and morphological data (pilot study) 101

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

Vasily B. Smychek, Pavel A. Ilyukhin, Evelina G. Slipchenko, Larisa N. Titova
Assessment of employability in patients with breast cancer with a completely unfavorable clinical-labor prognosis 111

Marina P. Kapliyeva, Alexey A. Kapliyev
Insurance medicine in Belarus in the first third of the twentieth century 117

Dmitry B. Kulikovich, Natalie G. Vlasova
Identification of groups of residents in contaminated territories homogeneous in the external exposure dose by a set of informative factors-signs 123

CLINICAL CASES

Natalia G. Kadochkina, Anna V. Pronevich
Early clinical manifestations of dissecting aneurysm of the thoracic aorta and the importance of their role for the timely diagnosis of the disease 131

Irina A. Novikova, Aksana A. Romaniva, Andrej P. Salivonchik, Svetlana A. Khoduleva, Svetlana S. Prokopovich
Hyperimmunoglobulin E syndrome 136

NEW TECHNOLOGIES

Alla V. Voropaeva, Alexey D. Borsuk, Natalia I. Shevchenko, Sviatlana M. Martynenko
Determination of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in biopsy samples of gastric mucosa using TaqMan® MGB probes 145

Alexander S. Shaforost, Alexey A. Ziatskov, Evgenii V. Voropaev, Olga V. Osipkina, Alla V. Voropaeva, Nadezhda A. Bonda, Igor O. Stoma
Experience of *Klebsiella pneumoniae* genome sequencing using the short read method on the Illumina platform 152

Interesting, useful book

Review of the textbook
I.O. Stoma «Epidemiology and Vaccination» 160

УДК [579.842.16:575]:[616-092+615.015.8]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-01>

Молекулярно-генетические маркеры резистентности и вирулентности инвазивных штаммов *Klebsiella pneumoniae* по данным полногеномного секвенирования

Н. А. Бонда¹, И. О. Стома², О. В. Осипкина², А. А. Зятков²,
А. С. Шафорост², Е. В. Карпова², Д. В. Тапальский²

¹Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. С использованием полногеномного секвенирования оценить генетические механизмы антибиотикорезистентности и вирулентности инвазивных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от госпитализированных пациентов.

Материалы и методы. Для двух устойчивых к карбапенемам множественно-антибиотикорезистентных инвазивных штаммов *K. pneumoniae*, а также двух чувствительных к карбапенемам инвазивных штаммов *K. pneumoniae* выполнено секвенирование в геномном секвенаторе MiSeq (Illumina). Проведена сборка геномных последовательностей и их аннотация. Выполнено определение сиквенс-типа, поиск плазмид и факторов вирулентности, генов антибиотикорезистентности и механизмов эффлюкса.

Результаты. Штаммы *K. pneumoniae* относились к сиквенс-типам ST395, ST101, ST111, ST512 и имели гипермукоидный фенотип. Гены аэробактина *iutA* были обнаружены как у чувствительных, так и у резистентных к карбапенемам штаммов. У одного выделенного из крови штамма выявлены гены вирулентности *fimH*, *fyuA*, *irp2*. У двух штаммов выявлены гены карбапенемаз (*blaKPC*, *blaNDM*). Гены устойчивости к аминогликозидам и фторхинолонам выявлены у трех из четырех штаммов. У всех штаммов отмечено присутствие различных систем активного выведения антибиотиков из микробной клетки.

Заключение. Показана возможность идентификации гипервирулентных штаммов *K. pneumoniae* при комплексном использовании фенотипического теста наряду с генотипированием *hlyKp*. Результаты полногеномного секвенирования отражают значительную устойчивость выделенных из крови гипермукоидных штаммов *K. pneumoniae* к большинству антибиотиков, включая β-лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны, фосфомицин, хлорамфеникол, полимиксины.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, гипервирулентность, антибиотикорезистентность, полногеномное секвенирование

Вклад авторов. Бонда Н.А.: сбор материала и создание базы данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, обсуждение данных, подготовка рукописи; Стома И.О.: концепция и дизайн исследования; Осипкина О.В., Зятков А.А., Шафорост А.С.: получение экспериментальных данных; Карпова Е.В., Тапальский Д.В.: проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовая поддержка отсутствует.

Для цитирования: Бонда НА, Стома ИО, Осипкина ОВ, Зятков АА, Шафорост АС, Карпова ЕВ, Тапальский ДВ. Молекулярно-генетические маркеры резистентности и вирулентности инвазивных штаммов *Klebsiella pneumoniae* по данным полногеномного секвенирования. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(1):7–15. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-01>

Molecular genetic markers of resistance and virulence of invasive *Klebsiella pneumoniae* strains according to whole genome sequencing data

Nadezhda A. Bonda¹, Igor O. Stoma², Olga V. Osipkina², Aliaksei A. Ziatskov², Alexander S. Shaforost², Elena V. Karpova², Dmitry V. Tapalski²

¹Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate genetic mechanisms of antibiotic resistance and virulence of invasive strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from inpatients using whole genome sequencing.

Materials and methods. For two carbapenem-resistant multiple-antibiotic-resistant invasive strains of *K. pneumoniae*, as well as two carbapenem-sensitive invasive strains of *K. pneumoniae*, sequencing was performed using the MiSeq genomic sequencer (Illumina). Genomic sequences were assembled and annotated. Sequence type determination, search for plasmids and virulence factors, antibiotic resistance genes, and efflux mechanisms were performed.

Results. *K. pneumoniae* strains belonged to sequence types ST395, ST101, ST111, and ST512 s and had a hypermucoid phenotype. The *iutA* aerobactin genes were detected in both sensitive and carbapenem-resistant strains. Virulence genes *fimH*, *fyuA*, and *irp2* were detected in one strain isolated from blood. Carbapenemase genes (*blaKPC*, *blaNDM*) were detected in two strains. Aminoglycosides and fluoroquinolones resistance genes were detected in 3 of 4 strains. All strains showed the presence of different systems of active antibiotic elimination from the microbial cell.

Conclusion. The possibility of identifying hypervirulent strains of *K. pneumoniae* using a complex phenotypic test along with hvKp genotyping is shown. The results of full-genome sequencing reflect significant resistance of hypervirulent *K. pneumoniae* strains isolated from blood to most antibiotics, including β -lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones, phosphomycin, chloramphenicol and polymyxins.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, hypervirulence, antibiotic resistance, whole genome sequencing

Author contributions. Bonda N.A.: collection of material and creation of a database, obtaining experimental data, statistical data processing, article preparation, data discussion; Stoma I.O.: research concept and design; Osipkina O.V., Ziatskov A.A., Shaforost A.S.: obtaining experimental data; Karpova E.V., Tapalski D.V.: verification of critical content, approval of the article for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship

For citation: Bonda NA, Stoma IO, Osipkina OV, Ziatskov AA, Shaforost AS, Karpova EV, Tapalski DV. Molecular genetic markers of resistance and virulence of invasive *Klebsiella pneumoniae* strains according to whole genome sequencing data. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):7–15. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-01>

Введение

Klebsiella pneumoniae является распространенным условно-патогенным микроорганизмом, который часто вызывает внутрибольничные инфекции, включая пневмонию, инфекцию кровотока и мочевыводящих путей [1]. Гипервирулентная *Klebsiella pneumoniae* (hvKp), новый патотип *K. pneumoniae*, впервые была зарегистрирована на Тайване, вызвав гнойный абсцесс печени. В настоящее время hvKp признан важным широко распространившимся патотипом в дополнение к классическому *K. pneumoniae* (сКР), связанным с высокой патогенностью и смертностью из-за гипервирулентности [2, 3]. Факторы, способствующие гипервирулентности, в основном включают капсулы, сидерофоры, липополисахарид (ЛПС) и фимбрии [4]. В изолятах hvKp наличие rLVPK плазмиды большой вирулентности кодируют гены факторов вирулентности, включая регуля-

торы синтеза капсульных полисахаридов (*rmpA* и *rmpA2*) и системы накопления железа (*iucA*, *iutA* и *iro* siderophore gene cluster), метаболический транспортер (*peg-344*), а также гены устойчивости к тяжелым металлам (медь, серебро, свинец и теллурид). rLVPK-подобные плазмиды могут нести все гены факторов вирулентности или утратили некоторые из них [5, 6]. С другой стороны, приобретение устойчивых к антибиотикам плазмид или вставка устойчивых мобильных генетических элементов в плазмиду hvKp превращает их в супербактерии, которые можно назвать гиперрезистентными штаммами hvKp [7, 8, 9]. Некоторые клоны *K. pneumoniae* характеризуются как клоны высокого риска, которые играют важную роль в распространении устойчивых к антибиотикам штаммов [10, 11].

Важно отличать hvKp от классических изолятов *K. pneumoniae*. На сегодняшний день для

идентификации изолятов hvKp используют метод обнаружения гипермуковязкого фенотипа на агаре (string-test, струнный тест). Однако фенотипического теста для выявления hvKp недостаточно, дополнительно рекомендуется определять наличие различных генов вирулентности. Гены *iucA*, *iutA*, *peg-344* были предложены в качестве наиболее надежных диагностических маркеров hvKp [12, 13].

За исключением видовой устойчивости к аминопенициллинам, штаммы hvKp обычно чувствительны к различным антибиотикам, включая цефалоспорины и карбапенемы. В последние годы стали появляться отдельные штаммы *K. pneumoniae*, сочетающие в себе признаки множественной лекарственной устойчивости и гипервирулентности (MDR-hv) в результате горизонтального переноса плазмидно-опосредованной резистентности или вирулентности (обозначаются как MDR-hvKp типа I). Кроме того, штаммы MDR-hvKp могут возникать в результате переноса pLVPK-подобной плазмиды вирулентности в классические штаммы *K. pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам (обозначаются как MDR-hvKp типа II) [14, 15]. Так, штаммы MDR-hvKp типа II, продуцирующие карбапенемазу KPC и имеющие pLVPK-подобную плазмиду вирулентности, вызвали госпитальную вспышку с высокой летальностью в Китае [16].

Желудочно-кишечный тракт является основным биотопом для колонизации *K. pneumoniae*. В дальнейшем инвазивные гипервирулентные штаммы могут преодолевать кишечный барьер, транслоцироваться в печень и вызывать инфекции кровотока. Недавно описанные штаммы hvKp с множественной антибиотикорезистентностью способны вызывать серьезные инвазивные инфекции не только у иммунокомпрометированных лиц, но и у здоровых людей [17, 18].

Распространение hvKp, включая штаммы MDR-hvKp, представляет серьезную угрозу для здоровья населения. Молекулярно-генетические исследования, оценивающие механизмы антибиотикорезистентности и вирулентности hvKp, необходимы для понимания патогенеза и теоретической основы лечения и профилактики инфекции.

Цель исследования

С использованием полногеномного секвенирования оценить генетические механизмы антибиотикорезистентности и вирулентности инвазивных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от госпитализированных пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 2 инвазивных штамма *K. pneumoniae* с устойчивостью к кар-

бапенемам, выделенных из крови, и 2 штамма *K. pneumoniae*, чувствительных к карбапенемам, выделенных из мочи и раневого отделяемого. Штаммы были выделены от госпитализированных пациентов в 2021–2022 гг. в организациях здравоохранения Гомеля (3 штамма) и Гомельской области (1 штамм).

Для проведения полногеномного секвенирования культуры микроорганизмов выращивали на питательном агаре (Nutrient agar, HiMedia, Индия) в течение 24 ч при 35 °С. Одну 2 мкл пластиковую петлю выделенной культуры вносили в 1 мл деонизированной воды, суспендировали вортиксованием, отмытые клетки осаждали центрифугированием — 5 мин при 10 000 об/мин. Супернатант удаляли, полученный осадок из отмытых бактериальных клеток использовали для выделения ДНК. Выделение ДНК из культур *K. pneumoniae* проводили с помощью набора PureLink™ PCR Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 1000. Оценку чистоты ДНК производили по соотношениям 260/230, 260/280. После измерения концентрации проводили разведение образцов ДНК до 0,2 нг/мкл, согласно инструкции к набору Nextera XT DNA Library Prep. После этого проводили измерение концентрации ампликонов на спектрофотометре Qubit4 (Thermo Scientific, Германия) с помощью набора Qubit™ 1X dsDNA High Sensitivity Assay Kit. Для уменьшения размеров фрагментов геномной ДНК (гДНК) проводили тагментацию ДНК с помощью набора Nextera XT DNA Library Prep. На амплификаторе TianLong Gentier96 проводили ПЦР-реакции амплификации и мечения полученных фрагментов с использованием смеси Nextera PCR Master Mix (NPM) и набор индексов Nextera XT Index Kit.

Далее проводили очистку продуктов таргетной ПЦР с использованием набора AMPure XP («Beckman Coulter», США) с последующим измерением концентрации ампликонов на спектрофотометре Qubit4 (Thermo Scientific, Германия) с помощью набора Qubit™ 1X dsDNA High Sensitivity Assay Kit. Контроль протекания таргетной ПЦР осуществляли с помощью электрофореза в 1,7 % агарозном геле. Измеряли концентрацию (нг/мкл) очищенных библиотек с помощью спектрофотометра Qubit 4 (набор Qubit™ 1X dsDNA High Sensitivity Assay Kit). Из каждой библиотеки отбирали по 5 мкл и объединяли в одну пробирку, получая общую геномную библиотеку с концентрацией 4 нМ. Далее проводили денатурацию общей библиотеки с использованием 0,2 М NaOH. Образец для секвенирования получали, смешивая 570 мкл 10 пМ библиотеки и 30 мкл 10 пМ phiX (доля phiX = 5 %).

Секвенирование проводили на платформе Illumina MiSeq с использованием картриджа 2 x 151. В Local Run Manager создавали запуск («FastQ only»), указывая название запуска, тип картриджа (151/8/8/151, парноконцевые прочтения (paired-end)), набор для пробоподготовки, набор индексов, индексы для каждого образца, и запускали секвенирование.

Сборку генома до уровня контигов производили с помощью приложения SPAdes Genome Assembler на сервисе Illumina BaseSpace Sequence Hub и набора программ в среде Linux. Оценку качества сборки генома проводили с помощью сервиса QUAST. Аннотацию геномных последовательностей выполняли с помощью программного пакета Unipro UGENE v.1.29.0. Определение принадлежности штамма к сиквенс-типу и серогенотипирование осуществлялось путем сравнения результатов секвенирования с последовательностями, приведенными в международной базе данных Института Пастера (<http://bigsdb.pasteur.fr/klebsiella>). Поиск плазмид выполнялся с помощью ресурса PlasmidFinder 2.1. Поиск факторов вирулентности выполнялся с помощью ресурса VirulenceFinder-2.0. Для идентификации генов антибиотикорезистентности и поиска механизмов эффлюкса использовали два альтернативных подхода: ResFinder и комплексную базу данных по исследованиям антибиотиков (Comprehensive Antibiotic Research Database, CARD). Ассемблированные последовательности были проанализированы с помощью веб-ресурса ResFinder v4.1 (<http://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>) на предмет идентификации приобретенных генов антибиотикорезистентности. Значение минимального порога идентичности последовательностей было установлено на уровне 98 % при степени перекрытия не менее 80 %.

Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетические маркеры вирулентности инвазивных штаммов *K. pneumoniae*

Данные о принадлежности к сиквенс-типам и генетических маркерах вирулентности инвазивных штаммов *K. pneumoniae* представлены в таблице 1. Все штаммы имели гипермукоидный фенотип, определяемый в фенотипическом стринг-тесте. На основании результатов секвенирования геномов установлено, что штаммы *K. pneumoniae* относились к 4 различным сиквенс-типам. «Клоны высокого риска» были представлены штаммами Кр-329 (ST395) и Кр-476 (ST512). Выделенный из мочи штамм *K. pneumoniae* Кр-329 относится к сиквенс-типу

ST395, широко распространенному в Российской Федерации, ряде европейских стран (Франции, Венгрии, Польше), а также в Китае. В работе Н. Е. Баранцевич было показано присутствие гена карбапенемазы OXA-48 среди штаммов *K. pneumoniae* ST395, выделенных в Российской Федерации [19]. Штаммы *K. pneumoniae* Кр-1271 и Кр-366 относились к ST101 и ST111. Принадлежность *K. pneumoniae* к ST101 и ST111 часто ассоциируется с гипермукоидным фенотипом, высокой инвазивностью и повышенной патогенностью для человека. Типичные для гипервирулентных клебсиелл гены *fyuA*, *irp2* присутствовали только у выделенного из крови штамма *K. pneumoniae* Кр-1271, у выделенного из раневого отделяемого штамма *K. pneumoniae* Кр-366 они не обнаруживались.

Гены азробактина *iutA* были обнаружены в качестве молекулярных маркеров hvKp как у чувствительных, так и у резистентных штаммов *K. pneumoniae*. Другие исследования также показали, что азробактин продуцируется более чем у 90 % hvKp, тогда как только 6 % штаммов сKp могут его экспрессировать [13]. Вторым по распространенности среди детерминант факторов вирулентности среди hvKp был ген иерсиниабактина *irp2*, который обнаруживался у штаммов *K. pneumoniae* Кр-329 и *K. pneumoniae* Кр-1271. Ген иерсиниабактина и его рецептор являются важными факторами вирулентности, необходимыми для выживания штаммов клебсиеллы в тяжелых условиях [20].

Нам не удалось обнаружить большую плазмиду вирулентности pLVK ни у одного из штаммов.

Молекулярно-генетические механизмы устойчивости *K. pneumoniae* к антибиотикам разных групп

У всех штаммов, для которых выполнялось полногеномное секвенирование, были обнаружены гены β-лактамаз одновременно нескольких типов (таблица 2). У большинства штаммов отмечено присутствие β-лактамаз SHV-типа: SHV-1, SHV-11, SHV-26, SHV-40, SHV-56, SHV-79, SHV-89, SHV-106 (таблица 2). У 1 из 4 штаммов отмечено присутствие ферментов CTX-M (β-лактамазы расширенного спектра, БЛРС). Присутствие β-лактамаз TEM-типа выявлено у 2 штаммов, OXA-типа (без карбапенемазной активности — OXA-1) — у 1 штамма. У выделенных из крови карбапенеморезистентных штаммов Кр-476 и Кр-1271 выявлены гены карбапенемаз (KPC-3 и NDM-1). Широкое распространение продуцирующих карбапенемазы NDM штаммов *K. pneumoniae* в различных регионах Беларуси и появление отдельных штаммов, продуцирующих карбапенемазу KPC, было показано нами ранее [21, 22].

Таблица 1. Принадлежность к сиквенс-типам и перечень генетических маркеров вирулентности инвазивных штаммов *K. pneumoniae*

Table 1. Sequence types and virulence genetic markers of *K. pneumoniae* invasive strains

Штамм	Кр-329	Кр-366	Кр-476	Кр-1271	Функциональное назначение (гены, связанные с эпидемиологическим распространением)	
Стационар	ГУЗ «ГГКБ № 1»	ГУЗ «ГГКБ № 2»	ГУЗ «ГГКБ № 3»	УЗ «Жлобинская ЦРБ»		
Сиквенс-тип	ST 395	ST 111	ST 512	ST 101		
Биоматериал	моча	раневое отделяемое	кровь	кровь		
Стринг-тест	+	+	+	+		
Плазмиды	Col440II ColpVC IncFIB(pNDM-Mar) IncHI1B(pNDM-MAR) IncR	Col440II	IncFIB(K) IncFII(K) IncX3 ColRNAI	Col440II ColpVC IncFIB(K) IncFII(K) IncR repB(R1701)		
Факторы вирулентности						
<i>fimH</i>	+	+	+	+		Адгезия (субъединица фимбрий 1-го типа)
<i>fyuA</i>	+	—	—	+		Захват железа, сидерофор (сидерофорный рецептор)
<i>irp2</i>	+	—	—	+		Биосинтез иерсиниабактина сидерофора (нерибосомальная пептидсинтетаза белка 2 с высокой молекулярной массой)
<i>iutA</i>	+	+	+	+	Синтез аэробактина сидерофора, захват железа (рецептор железосодержащего аэробактина)	
<i>terC</i>	+	—	—	—	Резистентность к теллуриту (белок устойчивости к ионам теллура)	
<i>c/pk1</i>	—	—	+	—	Выживание при тепловом шоке, тепловом стрессе (АТФаза <i>C/pk</i> семейства AAA)	

Гены устойчивости к аминогликозидам выявлены у 3 из 4 штаммов, наиболее распространенными были *aph(3')* кодирующие производные аминогликозидацетилтрансферазы, их присутствие отмечено у 3 из 4 штаммов. Генетические детерминанты устойчивости к фторхинолонам имели 3 из 4 штаммов (мутации в *gyrA* и *parC* — у 3 штаммов, *qnr* — у 2 штаммов). Выявленные гены *qnrS* кодируют белки группы пентапептидных повторов, которые защищают ДНК-гиразу и топоизомеразу IV от ингибирования фторхинолонами, как правило, имеют плазмидную ло-

кализацию и способность к быстрому горизонтальному распространению в бактериальных популяциях [21].

Ген *FosA*, отвечающий за устойчивость к фосфомицину, выявлен у всех 4 штаммов. Гены хлорамфеникол ацетилтрансферазы (*catI*) выявлены у 2 из 4 штаммов. У всех штаммов также отмечено присутствие различных систем эффлюкса — активного выведения антибиотиков из микробной клетки.

Таблица 2. Перечень генетических детерминант антибиотикорезистентности инвазивных штаммов *K. pneumoniae*Table 2. List of genetic determinants of antibiotic resistance of invasive *K. pneumoniae* strains

Показатели	Кр-329 (ST 395)	Кр-366 (ST 111)	Кр-476 (ST 512)	Кр-1271 (ST 101)
Карбапенемаза				
<i>bla</i> NDM	—	—	—	+ (1)
<i>bla</i> KPC	—	—	+ (3)	—
β-лактамы				
<i>bla</i> TEM	+ (1B)	—	—	+ (1A)
<i>bla</i> CTX-M	+ (15)	—	—	—
<i>bla</i> SHV	+ (11)	+ (11, 79, 89, 40, 56)	+ (11)	+ (1, 26, 106)
<i>bla</i> OXA	+ (1,48)	—	—	—
Аминогликозиды				
<i>aac</i> (6')	+ (1b-cr)	—	+ (1b10, 1b-cr)	—
<i>ant</i> (2'')	+ (1a)	—	—	—
<i>aph</i> (3')	+ (VI)	—	+ (1a)	+ (VI)
<i>aadA</i>	+ (1)	—	+ (2)	—
<i>armA</i>	+	—	—	—
Фторхинолоны				
<i>gyrA</i>	+ (S83I)	—	+ (S83I)	+ (D87N)
<i>parC</i>	+ (S80I)	—	+ (S80I)	+ (S80I)
<i>qnr</i>	+ (S1)	—	—	+ (S1)
Фосфомицин				
<i>uhpT</i>	—	+	+	—
<i>FosA</i>	+ (6)	+ (6)	+ (6)	+ (6)
Хлорамфеникол				
<i>cat</i>	+ (I)	—	+ (I)	—
Тетрациклины				
<i>tet</i> (A)	+	—	—	—
Сульфаниламиды				
<i>sul</i>	+ (1,2)	—	+ (1)	—
Триметоприм				
<i>dfpA</i>	+ (1,5)	—	+ (12)	+ (14)
Макролиды				
<i>mphA</i>	+	—	+	—
<i>msrE</i>	+	—	—	—
Полимиксины				
<i>ArnT</i>	+	+	+	+
<i>eptB</i>	+	+	+	+
Эфлюкс				
<i>baeR</i>	+	+	+	+
<i>LptD</i>	+	+	+	+
<i>qacEdelta</i>	+ (1)	—	+ (1)	—
<i>CRP</i>	+	+	+	+
<i>H-NS</i>	+	+	+	+
<i>oqxA</i>	+	+	+	+

Окончание таблицы 2
End of Table 2

Показатели	Кр-329 (ST 395)	Кр-366 (ST 111)	Кр-476 (ST 512)	Кр-1271 (ST 101)
<i>oqxВ</i>	+	—	+	+
<i>Kpn</i>	+ (F, E, H, G)	+ (F, E, H, G)	+ (F, E, H, G)	+ (F, E, G, H)
<i>emrR</i>	+	+	+	+
<i>marA</i>	+	+	+	+
<i>msbA</i>	+	+	+	+
<i>tet(D)</i>	—	—	—	+
Дефект поринов				
<i>ompK37</i>	+	+	+	+
<i>OmpA</i>	+	+	+	+

Примечание. Наличие генетических детерминант обозначено «+», при наличии генетических вариантов они указаны в скобках

Заключение

Показана возможность идентификации гипервирулентных штаммов *K. pneumoniae* при комплексном использовании фенотипического теста наряду с генотипированием hvKp. Выявлены многочисленные генетические детерминанты антибиотикорезистентности у гипермукоидных штаммов. Отмечена ко-продукция бета-лактамаз одновременно нескольких типов (*bla*TEM, *bla*SHV, *bla*CTX-M-15, *bla*OXA и *bla*NDM).

Показана принадлежность штаммов *K. pneumoniae* к «клонам высокого эпидемиологического риска» (ST395, ST512) и наличие у них генов карбапенемаз *bla*KPC, *bla*NDM.

Результаты полногеномного секвенирования отражают значительную устойчивость выделенных из крови гипермукоидных штаммов *K. pneumoniae* к большинству антибиотиков,

включая β-лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны, фосфомицин, хлорамфеникол, полимиксины. Распространение MDR-hvKp в организациях здравоохранения является неизбежным событием, что требует принятия мер по сдерживанию эпидемиологического распространения гипервирулентных штаммов *K. pneumoniae*. Конвергенция гипервирулентности и устойчивости к противомикробным препаратам у hvKp может значительно усугубить клиническое течение инфекции и затруднить ее этиотропную терапию.

Определение молекулярных маркеров резистентности и вирулентности госпитальных штаммов *K. pneumoniae* необходимо для проведения мер инфекционного контроля и эпидемиологического надзора за распространением множественно-антибиотикорезистентных гипервирулентных штаммов *K. pneumoniae*.

Список литературы

1. Togawa A, Toh H, Onozawa K, Yoshimura M, Tokushige C, et al. Influence of the bacterial phenotypes on the clinical manifestations in Klebsiella pneumoniae bacteremia patients: a retrospective cohort study. *J Infect Chemother*. 2015 Jul;21(7):531-537. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.04.004>
2. Liu C, Guo J. Hypervirulent Klebsiella pneumonia (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. *Ann clin microbiol*. 2019 Jan 21;18(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0302-9>
3. Rossi B, Gasperini ML, Leflon-Guibout V, Gioanni A, de Lastours V, Rossi G, et al. Hypervirulent Klebsiella pneumonia in cryptogenic liver abscesses, Paris, France. *Emerg Infect Dis*. 2018 Feb;24(2):221-229. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2402.170957>
4. Parrott AM, Shi J, Aaron J, Green DA, et al. Detection of multiple hypervirulent Klebsiella pneumoniae strains in a New York City hospital through screening of virulence genes. *Clin. Microbiol. Infect*. 2021 Apr;27(4):583-589. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.012>
5. Dong N, Yang X, Zhang R, Chan EW-C, Chen S. Tracking microevolution events among ST11 carbapenemase-producing hypervirulent Klebsiella pneumoniae outbreak strains. *Emerg Microbes Infect*. 2018 Aug 12;7(1):146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0146-6>
6. Sanikhani R, Moeinirad M, Shahcheraghi F, Lari A, Fereshteh S, Sepehr A, et al. Molecular epidemiology of hypervirulent Klebsiella pneumoniae: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Microbiol*. 2021 Jun;13(3):257-265. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i3.6384>
7. Liao W, De Wang L, Li D, Du F-L, Long D, Liu Y, et al. High Prevalence of 16s rRNA methylase genes among carbapenem-resistant hypervirulent Klebsiella pneumoniae isolates in a Chinese Tertiary Hospital. *Microb Drug Resist*. 2021 Jan;27(1):44-52. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0482>
8. RR, Judd LM, Froumine R, Tokolyi A, Gorrie CL et al. Distinct evolutionary dynamics of horizontal gene transfer in drug resistant and virulent clones of Klebsiella pneumoniae. *PLoS Genet*. 2019 Apr 15;15(4):e1008114. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008114>
9. Feng Y, Lu Y, Yao Z, Zong Z. Carbapenem-resistant hypervirulent Klebsiella pneumoniae of sequence type 36. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jun 26;62(7):e02644-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02644-17>

10. Yan J, Wang M, Zheng P, Tsai L, Wu J. Associations of the major international high-risk resistant clones and virulent clones with specific ompK36 allele groups in *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *N Microbes New Infect.* 2015 Feb;5:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.01.002>
11. Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Martinez MF, Landolsi S, Ferjani S, Maamar E, et al. Role of association of OmpK35 and OmpK36 alteration and blaESBL and/or blaampC genes in conferring carbapenem resistance among non-carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Dec;52(6):898-905. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.020>
12. Li G, Shi J, Zhao Y, Xie Y, Tang Y, Jiang X, et al. Identification of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates using the string test in combination with *Galleria mellonella* infectivity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Sep;39(9):1673-1679. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03890-z>
13. Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2018 Aug 27;56(9):e00776-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00776-18>
14. Hao M, Shi X, Lv J, Niu S, Cheng S, Du H, et al. In vitro activity of apramycin against carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Front. Microbiol.* 2020 Mar 13;11:425. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00425>
15. Shankar C, Jacob JJ, Vasudevan K, Biswas R, Manesh A, et al. Emergence of multidrug resistant hypervirulent ST23 *Klebsiella pneumoniae*: multidrug resistant plasmid acquisition drives evolution. *Front. cell Infect. Microbiol.* 2020 Nov 20;10:575289. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.575289>
16. Gu D, Dong N, Zheng Z, Lin D, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect. Dis.* 2018;18:37-46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30489-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30489-9)
17. Gorrie CL, Mirceta, M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clin. Infect. Dis.* 2017 Jul 15;65(2):208-215. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix270>
18. Sun QL, Gu D, Wang Q, Hu Y, Shu L, Hu J, et al. Dynamic colonization of isolates in gastrointestinal tract of intensive care patients. *Front. Microbiol.* 2019 Feb 11;10:230. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00230>
19. Баранцевич ЕП. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(3):196-199.
20. Lam MM, Wyres KL, Judd LM, Wick RR, Jenney A, Brisse S, et al. Tracking key virulence loci encoding aerobactin and salmochelin siderophore synthesis in *Klebsiella pneumoniae*. *Genome Med.* 2018 Oct 29;10(1):77. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0587-5>
21. Тапальский ДВ, Петренев ДР. Распространенность *Klebsiella pneumoniae* - продуцентов карбапенемаз в Беларуси и их конкурентоспособность. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(2):139-144.
22. Тапальский ДВ, Осипов ВА, Евсеенко ЕО, и др. Металло-бета-лактамазы и карбапенемазы экстремально-антибиотикорезистентных энтеробактерий: распространение в Беларуси. *Здравоохранение.* 2017;(3):40-47.
1. Togawa A, Toh H, Onozawa K, Yoshimura M, Tokushige C, et al. Influence of the bacterial phenotypes on the clinical manifestations in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia patients: a retrospective cohort study. *J Infect Chemother.* 2015 Jul;21(7):531-537. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.04.004>
2. Liu C, Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hyper-mucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. *Ann clin microbiol.* 2019 Jan 21;18(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0302-9>
3. Rossi B, Gasperini ML, Leflon-Guibout V, Gioanni A, de Lastours V, Rossi G, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in cryptogenic liver abscesses, Paris, France. *Emerg Infect Dis.* 2018 Feb;24(2):221-229. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2402.170957>
4. Parrott AM, Shi J, Aaron J, Green DA, et al. Detection of multiple hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in a New York City hospital through screening of virulence genes. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021 Apr;27(4):583-589. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.012>
5. Dong N, Yang X, Zhang R, Chan EW-C, Chen S. Tracking microevolution events among ST11 carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* outbreak strains. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Aug 12;7(1):146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0146-6>
6. Sanikhani R, Moeinirad M, Shahcheraghi F, Lari A, Fereshteh S, Seppehr A, et al. Molecular epidemiology of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Microbiol.* 2021 Jun;13(3):257-265. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i3.6384>
7. Liao W, De Wang L, Li D, Du F-L, Long D, Liu Y, et al. High Prevalence of 16s rRNA methylase genes among carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Chinese Tertiary Hospital. *Microb Drug Resist.* 2021 Jan;27(1):44-52. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0482>
8. RR, Judd LM, Froumine R, Tokolyi A, Gorrie CL, et al. Distinct evolutionary dynamics of horizontal gene transfer in drug resistant and virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS Genet.* 2019 Apr 15;15(4):e1008114. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008114>
9. Feng Y, Lu Y, Yao Z, Zong Z. Carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 36. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Jun 26;62(7):e02644-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02644-17>
10. Yan J, Wang M, Zheng P, Tsai L, Wu J. Associations of the major international high-risk resistant clones and virulent clones with specific ompK36 allele groups in *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *N Microbes New Infect.* 2015 Feb;5:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.01.002>
11. Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Martinez MF, Landolsi S, Ferjani S, Maamar E, et al. Role of association of OmpK35 and OmpK36 alteration and blaESBL and/or blaampC genes in conferring carbapenem resistance among non-carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Dec;52(6):898-905. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.020>
12. Li G, Shi J, Zhao Y, Xie Y, Tang Y, Jiang X, et al. Identification of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates using the string test in combination with *Galleria mellonella* infectivity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Sep;39(9):1673-1679. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03890-z>
13. Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2018 Aug 27;56(9):e00776-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00776-18>
14. Hao M, Shi X, Lv J, Niu S, Cheng S, Du H, et al. In vitro activity of apramycin against carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Front. Microbiol.* 2020 Mar 13;11:425. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00425>

References

15. Shankar C, Jacob JJ, Vasudevan K, Biswas R, Manesh A, et al. Emergence of multidrug resistant hypervirulent ST23 *Klebsiella pneumoniae*: multidrug resistant plasmid acquisition drives evolution. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 20;10:575289. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.575289>
16. Gu D, Dong N, Zheng Z, Lin D, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:37-46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30489-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30489-9)
17. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell, RA, et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clin Infect Dis*. 2017 Jul 15;65(2):208-215. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix270>
18. Sun QL, Gu D, Wang Q, Hu Y, Shu L, Hu J, et al. Dynamic colonization of isolates in gastrointestinal tract of intensive care patients. *Front Microbiol*. 2019 Feb 11;10:230. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00230>
19. Barantsevich EP. Production of Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* Isolated in Saint-Petersburg. *Clin Microb Antichemother*. 2016;18(3):196-199. (In Russ.).
20. Lam MM, Wyres KL, Judd LM, Wick RR, Jenney A, Brisse S, et al. Tracking key virulence loci encoding aerobactin and salmochelin siderophore synthesis in *Klebsiella pneumoniae*. *Genome Med*. 2018 Oct 29;10(1):77. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0587-5>
21. Tapalski DV, Petrenev DR. Prevalence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Belarus and their competitive ability *Clin Microb Antichemother*. 2017;19(2):139-144. (In Russ.).
22. Tapalski DV, Osipov VA, Yevseyenko EO, et al. (2017) Metallo-beta-lactamases and carbapenemases among extreme antibiotic-resistant *Klebsiella pneumoniae*: occurrence in Belarus. *Zdravoohranenie*. 2017;(3):40-47. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Бонда Надежда Александровна, заведующий микробиологической лабораторией, ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2104-585X>

e-mail: bondana8448@gmail.com

Стома Игорь Олегович, д.м.н., доцент, ректор, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: rektor@gsmu.by

Осипкина Ольга Викторовна, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Зятков Алексей Александрович, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Шафорост Александр Сергеевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

e-mail: asofocl@mail.ru

Карпова Елена Васильевна, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3952-6187>

e-mail: lena_2007_23@mail.ru

Тапальский Дмитрий Викторович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Nadezhda A. Bonda, Head of Microbiological Laboratory at Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2104-585X>

e-mail: bondana8448@gmail.com

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Rector of Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: rektor@gsmu.by

Olga V. Osipkina, Head of Research Laboratory of Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Aliaksei A. Ziatskov, Researcher at the Research Laboratory of Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Alexander S. Shafrost, Senior Researcher at the Research Laboratory of Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

e-mail: asofocl@mail.ru

Elena V. Karpova, Assistant Lecturer at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3952-6187>

e-mail: lena_2007_23@mail.ru

Dmitry V. Tapalski, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Бонда Надежда Александровна,
e-mail: bondana8448@gmail.com

Nadezhda A. Bonda
e-mail: bondana8448@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 05.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 06.02.2023

Принята к публикации / Revised 17.02.2023



Цитологический метод исследования в диагностике уринарной патологии при циррозе печени

Е. Г. Малаева¹, Л. П. Зайцева², А. С. Князюк¹, О. В. Осипкина¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить возможности цитологического метода исследования клеточного осадка мочи для диагностики и дифференциальной диагностики патологии почек и мочевыводящих путей при циррозе печени.

Материалы и методы. Проведено стандартное наблюдательное исследование 50 госпитализированных пациентов с циррозом печени. Цитологические препараты осадка мочи были приготовлены методами жидкостной цитологии и цитоцентрифугирования и после фиксации окрашены по Романовскому – Гимза, Папаниколау, Граму.

Результаты. При цитологическом исследовании клеточного осадка мочи у госпитализированных пациентов с циррозом печени в 31 % случаев выявлены дисморфичные (выщелоченные) эритроциты, статистически значимо чаще у пациентов с декомпенсацией заболевания и 30-дневной летальностью ($p < 0,05$). У 63 % пациентов обнаружена микрофлора в моче, чаще смешанного характера (27 %). У 46 % пациентов с декомпенсированным циррозом печени, в том числе с острым почечным повреждением, цитологический препарат мочевого осадка представлен многоклеточными элементами с наличием уротелия поверхностных и глубоких слоев, почечного эпителия.

Заключение. Цитологический метод исследования клеточного осадка мочи — доступный, информативный, недорогой метод диагностики, возможностями которого является обнаружение, характеристика и дифференцировка клеточных элементов (уротелий поверхностных и глубоких слоев, почечный эпителий, выщелоченные эритроциты), микрофлоры и ее источника (генитального тракта, мочевых путей), что в совокупности с другими методами позволяет верифицировать диагноз пациента и проводить дифференциальную диагностику острого тубулярного некроза и гепаторенального синдрома.

Ключевые слова: клеточный осадок мочи, жидкостная цитология, цирроз печени

Вклад авторов. Малаева Е.Г.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ и статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, библиография; Зайцева Л.П.: анализ результатов исследования, обсуждение и выводы; Князюк А.С., Осипкина О.В.: концепция и планирование исследования, общее редактирование.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Стоме И.О. (ректору УО «Гомельский государственный медицинский университет»), Воропаеву Е.В. (проректору по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет»), Кобрусевой Л.А. (заведующей отделением гастроэнтерологии ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3»), Лосю Д.М. (главному врачу У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Малаева ЕГ, Зайцева ЛП, Князюк АС, Осипкина ОВ. Цитологический метод исследования в диагностике уринарной патологии при циррозе печени. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):16–25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-02>

Cytological method of research in the diagnosis of urinary pathology in liver cirrhosis

Ekaterina G. Malaeva¹, Larisa P. Zaitseva², Andrei S. Knyazyuk¹, Olga V. Osipkina¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine the possibilities of cytological method of urine cellular sediment examination for diagnosis and differential diagnosis of renal and urinary tract pathology in liver cirrhosis.

Materials and methods. A standard observational study of 50 inpatients with liver cirrhosis was performed. Cytological preparations of urine sediment were prepared by liquid cytology and cytocentrifugation methods and after fixation were stained by Romanowsky-Giemsa, Papanikolaou (Pap) and Gram.

© Е. Г. Малаева, Л. П. Зайцева, А. С. Князюк, О. В. Осипкина, 2023

Results. Cytological study of cellular urine sediment in hospitalized patients with cirrhosis revealed dysmorphic (leached) erythrocytes in 31% of cases, statistically significantly more frequently in patients with decompensation of the disease and 30-day mortality ($p < 0.05$). Microflora in the urine was found in 63% of patients, more often of mixed nature (27%). In 46% of patients with decompensated liver cirrhosis, including acute renal injury, cytological preparation of urinary sediment is represented by multicellular elements with the presence of superficial and deep urothelium and renal epithelium.

Conclusions. Cytological method of studying the cellular urine sediment is an accessible, informative and cheap diagnostic method, the possibilities of which are to determine the presence and origin of cellular elements (urothelium of the surface and deep layers, altered erythrocytes), microflora and its source (genital tract, urinary tract), which, in combination with other methods, allows to verify the diagnosis of the patient and to carry out differential diagnosis of acute tubular necrosis and hepatorenal syndrome.

Keywords: *cellular urine sediment, liquid cytology, liver cirrhosis*

Author contributions. Malaeva E.G.: research concept and design, review of publications on the topic of the article, collection of material, analysis and statistical processing of results and their presentation, discussion and conclusions, bibliography. Zaitseva L.P.: analysis of research results, discussion and conclusions. Knyazyuk A.S., Osipkina O.V.: concept and planning of research, general editing.

Acknowledgements. The authors are grateful to Stoma I.O. (Rector of Gomel State Medical University), Voropaev E.V. (Vice-Rector for Scientific Work of Gomel State Medical University), Kobruseva L.A. (Head of the Gastroenterology Department of Gomel City Clinical Hospital No. 3), Los D.M. (Head of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary).

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. Study was conducted without sponsorship.

For citation: Malaeva EG, Zaitseva LP, Knyazyuk AS, Osipkina OV. Cytological method in the diagnosis of urinary pathology in liver cirrhosis. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):16–25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-02>

Введение

Патология почек и мочевыводящих путей у пациентов с циррозом печени (ЦП) представлена широким спектром острых и хронических, функциональных и органических поражений (острым почечным повреждением (ОПП), в том числе гепаторенальным синдромом (ГРС), острым почечным заболеванием, хронической болезнью почек, инфекциями мочевыводящих путей), которые оказывают влияние на течение, прогноз заболевания и лечение пациента [1–3].

В соответствии с международными согласительными документами по диагностике и тактике ведения пациентов с ЦП с патологией почек — EASL, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), International Ascites Club (IAC), Acute Kidney Injury Network (AKIN) — классификация, диагностические критерии и лечение поражений почек у пациентов с ЦП совершенствуются и проводится поиск новых методов и биомаркеров для дифференциальной диагностики типа поражения почек [1, 4–6]. Следует отметить, что у пациентов с ЦП существуют ограничения в применении некоторых диагностических методов, в частности, биопсии почек ввиду наличия коагуляционных расстройств (гипопротромбинемии, тромбоцитопении). Сывороточный креатинин не может являться надежным критерием, отражающим тяжесть поражения почек у пациентов с ЦП из-за снижения синтеза креатина в печени (предшественника креатинина), саркопении, неадекват-

ного определения уровня креатинина в сыворотке крови колориметрическим методом у пациентов с ЦП из-за повышенного уровня билирубина. Кроме того, уточнение наличия одного из диагностических критериев ГРС в виде восполнения объема плазмы с альбумином 1 г/кг/сут не может реализоваться на практике у большинства пациентов.

Острое почечное повреждение является морбидным, распространенным, прогностически неблагоприятным осложнением декомпенсированного ЦП и ассоциируется со значительными затратами системы здравоохранения на оказание медицинской помощи пациентам [7]. ОПП возникает у 19–50 % госпитализированных пациентов с циррозом и является независимым предиктором госпитальной летальности, в том числе после проведения трансплантации печени [8]. Как и другие заболевания с мультисистемной органной дисфункцией, ЦП с ОПП характеризуется неблагоприятным прогнозом: смертность пациентов с циррозом и наличием 3-й стадии ОПП составляет более 60 % в течение 3 месяцев, и более 80 % пациентов в течение 3 месяцев требуют проведения заместительной почечной терапии [7]. Важность своевременной и ранней диагностики типа ОПП обусловлена разной тактикой ведения пациентов в зависимости от типа повреждения. Например, пациентам с преренальным типом требуется назначение плазмозамещающих растворов, отмена диуретиков, и при правильно выбранной тактике такие пациенты

имеют обратимое течение патологии почек и, соответственно, хороший прогноз. ГРС часто имеет персистирующее течение, неблагоприятный прогноз, но до настоящего времени является диагнозом исключения, для верификации которого используется выжидательная тактика 48 часов, что приводит к более позднему назначению основного лечения — вазоконстрикторов [1, 8].

С целью дифференциальной диагностики ГРС и острого тубулярного некроза (ОТН) изучаются и предлагаются новые биомаркеры повреждения почек: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), цистатин С, кластерин, нетрин-1, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и другие [7, 9, 10]. Цитологический метод исследования клеточного осадка мочи может нести дополнительную диагностическую информацию [11, 12]. В частности, при использовании фазово-контрастной микроскопии обнаружено значительное увеличение доли эпителиальных канальцевых клеток у пациентов с ОТН по сравнению с пациентами с преренальным ОПП [13]. Информативность и качество цитологических препаратов зависит от способа их приготовления: методом жидкостной цитологии, цитоцентрифугированием или традиционным (простым) центрифугированием. Цитологические препараты, приготовленные методом жидкостной цитологии, отличаются чистым фоном, расположением клеток и комплексов в виде монослоя, что позволяет получать четкую морфологическую картину, определять характер изменений ядра клетки, оценивать наличие атипии, тканевую дифференцировку и степень злокачественности, а также дополнительно проводить на данных препаратах иммуноцитохимические исследования (ИЦХ). В связи с этим приготовление цитологических препаратов таким методом будет нести больше информации о состоянии эпителия почек и мочевыводящих путей и иметь значение для дифференциальной диагностики типа ОПП.

Цель исследования

Определить возможности цитологического метода исследования клеточного осадка мочи для диагностики и дифференциальной диагностики патологии почек и мочевыводящих путей при циррозе печени.

Материалы и методы

Взрослые пациенты, госпитализированные в отделение гастроэнтерологии государственного учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» в 2022 г. с установленным диагнозом «Цирроз печени», были включены в протокол исследования, ко-

торый одобрен этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 4 от 30.09.2021). Цитологическое исследование клеточного осадка мочи проводилось на базе учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Выполнено обсервационное одномоментное исследование 50 госпитализированных пациентов с ЦП. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз ЦП на основании клинических, лабораторных, инструментальных и (или) морфологических данных. Критерии исключения: наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, СПИДа, трансплантация органов.

Пациентам проведено клиническое обследование, стандартное инструментальное и лабораторное исследование, в том числе общего анализа мочи, мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам с использованием традиционных методик микробиологического исследования в двух последовательных анализах в течение 48 ч от момента поступления в стационар, цитологическое исследование клеточного осадка мочи, ИЦХ исследование с использованием CD10.

Моча для цитологического исследования собрана через 3–4 ч после первого утреннего мочеиспускания в объеме 100–300 мл. Цитологические препараты осадка мочи были приготовлены с использованием методов жидкостной цитологии и цитоцентрифугирования в течение 4 ч после поступления образца в лабораторию. Свежий образец мочи без добавления консерванта центрифугировали традиционным способом, надосадочную жидкость сливали, полученный осадок мочи помещали в вialу CellPrep с последующим формированием монослоя клеток в диагностическом «окошке» 20 мм с помощью процессора CellPrep PLUS^{4.63} (Корея) и (или) специальную камеру объемом 0,25 мл и готовили цитологический препарат с помощью цитоцентрифуги Aeospray с циторотором Cytorgo на скорости 2000 об/мин в течение 7 мин (диагностическое «окошко» 9 мм). Цитологические препараты после фиксации окрашивали по Романовскому – Гимза, Папаниколау, Граму.

Клетки были дополнительно классифицированы как плоскоклеточные (крупные клетки с неправильной цитоплазмой, круглыми, центральными ядрами), уротелиальные клетки (крупные клетки с правильной округлой цитоплазмой), эпителиальные клетки почечных канальцев (мелкие клетки с мелкими округлыми ядрами и базофильной цитоплазмой), лейкоциты (мелкие клетки с дольчатыми или овальными гиперхромными ядрами и базофильной цитоплазмой) [13].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.2. Общее межгрупповое различие качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для малых выборок — с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследовано 50 пациентов, средний возраст которых составил 51,6 года, мужчин — 32, женщин — 18. В исследование включено 33 пациента с декомпенсированным ЦП, 17 — с компенсированным ЦП. У 8 пациентов наблюдалась 30-дневная летальность.

При исследовании цитологического препарата клеточного осадка мочи, приготовленного методом цитоцентрифугирования, наряду с качественной и количественной характеристикой эпителиальных клеток, оценивались наличие и морфология эритроцитов, проводилось описание флоры.

По результатам нашего исследования гематурия отсутствовала у 55 % пациентов при цитологическом исследовании клеточного осадка мочи (78 % — по данным общего анализа мочи). Нормальные по морфологии эритроциты, которые представляли собой безъядерные клетки бледно-розового цвета размерами менее лейкоцитов и эпителиальных клеток, выявлены у 14 % (рисунок 1).

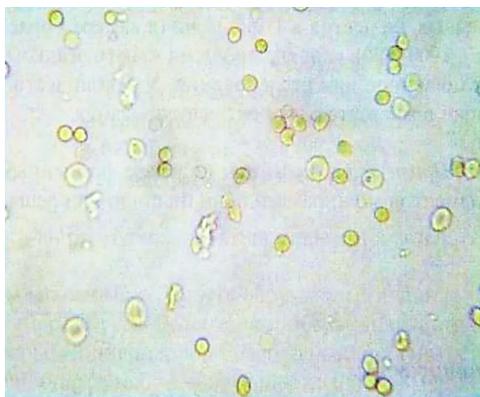


Рисунок 1. Нативный (неокрашенный) препарат осадка мочи (общий анализ мочи), увеличение $\times 40$.
Негломерулярные (неизменные) эритроциты
Figure 1. Native (unpainted) urine sediment preparation (general urine analysis), magnification $40\times$.
Non-glomerular (unchanged) red blood cells

У 31 % пациентов с ЦП выявлены выщелоченные эритроциты, которые характеризуются наличием просветления в центре клетки и указы-

вают на их возможное гломерулярное происхождение (рисунок 2).

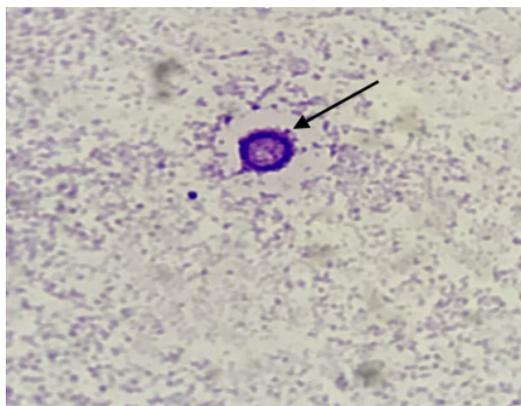


Рисунок 2. Цитологический препарат клеточного осадка мочи, окраска по Романовскому - Гимза, увеличение $\times 100$.
Гломерулярный (дисморфичный) эритроцит (стрелка)
Figure 2. Cytological preparation of cellular urine sediment, Romanovsky-Giemsa staining, magnification $100\times$.
Glomerular (dysmorphic) erythrocyte (arrow)

Следует обратить внимание, что все пациенты с наличием измененных эритроцитов в

моче имели декомпенсацию цирроза и 67 % — 30-дневную летальность (таблица 1).

Таблица 1. Цитологическое исследование клеточного осадка мочи, приготовленного методом цитоцентрифугирования, у пациентов с циррозом печени

Table 1. Cytological examination of urine cellular sediment prepared by cytocentrifugation in patients with liver cirrhosis

Эритроциты	ЦП компенсированный, n = 7	ЦП декомпенсированный, n = 22	χ^2	p
Отсутствуют	6 (86 %)	10 (45 %)	2	0,16
Морфология эритроцитов нормальная	1 (14 %)	3 (14 %)	0,5	0,48
Выщелоченные эритроциты	0	9 (41 %)	18	< 0,005

У 37 % пациентов с ЦП не обнаружено микрофлоры по данным цитологического исследования осадка мочи. По характеру флоры в моче у пациентов с циррозом в порядке убывания следуют: смешанная — 27 %, палочковая — 20 %, кокковая — 13 %, грибковая — 3 % случаев. Цитологический метод исследования мочи отличается

высокой диагностической чувствительностью, объективностью, позволяет дифференцировать микрофлору, в том числе флору генитального тракта у женщин (наличие палочек Дедерлейна, плоского эпителия) от флоры мочевыводящих путей (рисунки 3–5) [14].

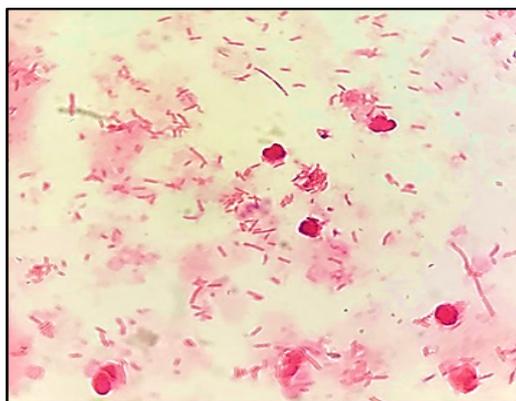


Рисунок 3. Цитологический препарат клеточного осадка мочи, метод цитоцентрифугирования, окраска по Граму, увеличение $\times 100$.

Бактерии в виде полиморфных палочек окрашиваются по Граму отрицательно в красный цвет
Figure 3. Cytological preparation of cellular urine sediment, cytocentrifugation method, Gram staining, magnification $100\times$.

Bacteria in the form of polymorphic rods are colored Gram negative in red

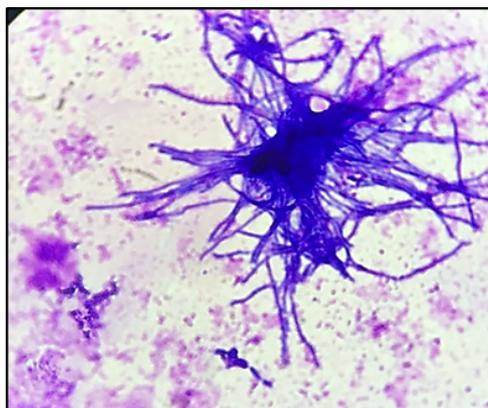


Рисунок 4. Цитологический препарат клеточного осадка мочи, метод цитоцентрифугирования, окраска по Романовскому – Гимза, увеличение $\times 100$.

Бактерии, сходные по морфологии с Actinomycetales, в виде длинных ветвящихся нитей, напоминающих мицелий одноклеточных грибов

Figure 4. Cytological preparation of cellular urine sediment, cytocentrifugation method, Romanovsky-Giemsa staining, magnification $100\times$.

Bacteria similar in morphology to Actinomycetales, in the form of long branching filaments resembling the mycelium of unicellular fungi

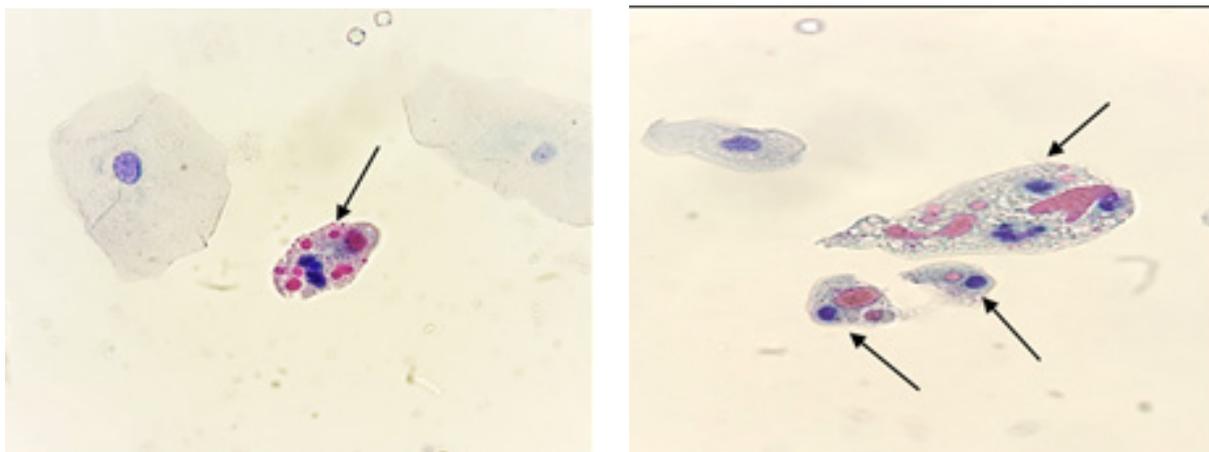


Рисунок 5. Цитологический препарат клеточного осадка мочи, метод жидкостной цитологии, окраска по Папаниколу, увеличение $\times 100$. Микроорганизмы, по морфологии соответствующие *Entamoeba histolytica* (амебы), клетки плоского эпителия обычного строения. Амебы разных размеров, преимущественно крупные, ядра округлой формы, цитоплазма содержит множественные включения и вакуоли (стрелки)
 Figure 5. Cytological preparation of cellular urine sediment, liquid cytology method, Pap staining, magnification 100 \times . Microorganisms corresponding in morphology, *Entamoeba histolytica* (amoebas), squamous epithelial cells of the usual structure. Amoebas of different sizes, mostly large, round-shaped nuclei, cytoplasm contains multiple inclusions and vacuoles (arrows)

Однако главным преимуществом цитологического метода исследования мочевого осадка является изучение клеточных элементов (рисунок 6).

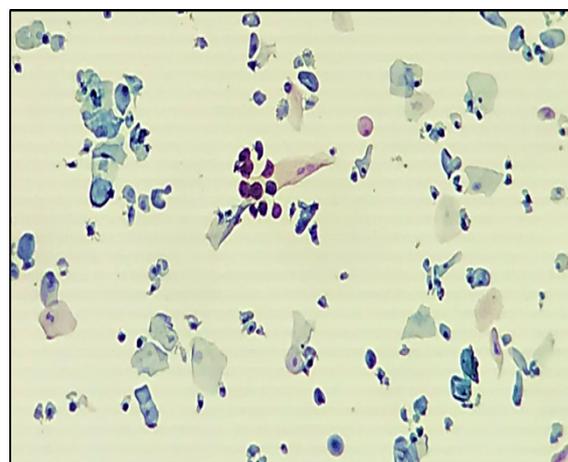
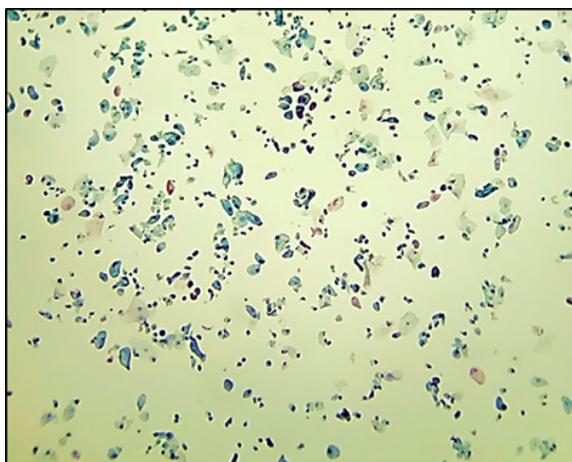


Рисунок 6. Цитологический препарат клеточного осадка мочи, метод жидкостной цитологии, окраска по Папаниколу, увеличение $\times 10$ (слева) и $\times 40$ (справа). Поверхностные (зонтичные) и промежуточные уротелиальные клетки. Осадок мочи многоклеточный, в клетках отмечаются реактивные изменения
 Figure 6. Cytological preparation of cellular urine sediment, liquid cytology method, Pap staining, magnification of 10 \times (left) and 40 \times (right). Superficial (umbrella) and intermediate urothelial cells. The urine sediment is multicellular, reactive changes are noted in the cells

По данным опубликованных работ, цитологическое исследование клеточного осадка мочи позволяет дифференцировать преренальную азотемию и ОТН. Классический профиль мочи, описанный при ОТН, характеризуется наличием эпителиальных клеток почечных канальцев с крупными гранулами или смешанных цилиндров,

в то время как осадок мочи при преренальной азотемии обычно представлен единичными гиалиновыми или мелкоклеточными цилиндрами [15].

При повреждении паренхимы почек в цитогамме возможно появление клеток почечного эпителия (рисунок 7).

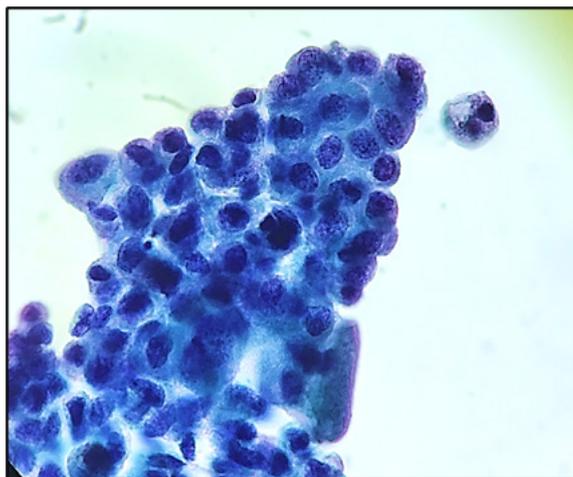


Рисунок 7. Цитологический препарат клеточного осадка мочи, метод жидкостной цитологии, окраска по Папаниколу, увеличение $\times 100$. Объемный фрагмент почечного эпителия
 Figure 7. Cytological preparation of cellular urine sediment, liquid cytology method, Pap staining, magnification $100\times$. A volumetric fragment of the renal epithelium

Клетки почечного эпителия диаметром 15–20 мкм. Ядро одно, крупное, четкой и округлой формы, в основном эксцентричное. Ядерная мембрана имеет четкий ровный контур. В цитоплазме есть нерегулярные гранулы, которые могут полностью закрывать ядро. Присутствие в моче клеток почечного эпителия счи-

тается важным прогностическим признаком и указывает на тяжелое повреждение почечных канальцев.

По морфологии почечный эпителий в цитологических препаратах подобен мелким круглым клеткам базального переходного эпителия (уротелия) (рисунок 8).

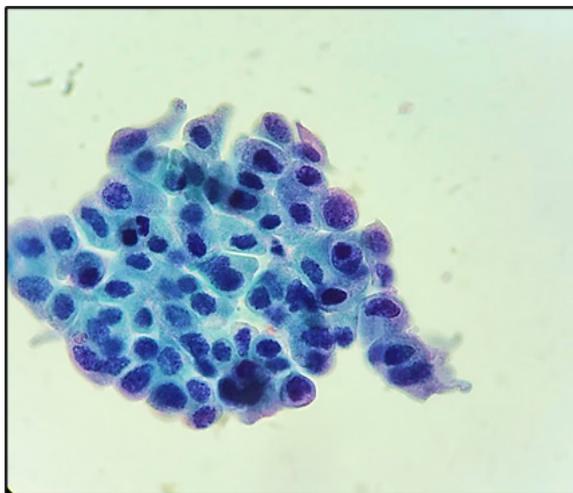


Рисунок 8. Цитологический препарат клеточного осадка мочи, метод жидкостной цитологии, окраска по Папаниколу, увеличение $\times 100$. Объемный фрагмент глубоких слоев уротелия
 Figure 8. Cytological preparation of cellular urine sediment, liquid cytology method, Pap staining, magnification $100\times$. Volumetric fragment of deep urothelium layers

В нашем исследовании для дифференциальной диагностики почечного эпителия и уротелия в цитологических препаратах клеточного осадка мочи, приготовленных методом жидкостной цитологии, использовали ИЦХ-исследование, маркер

CD10. Определяли наличие цитоплазматической реакции, которая характеризуется ярким коричневым диффузным окрашиванием цитоплазмы или отложением гранул в виде грубых пятен и зерен (рисунок 9).

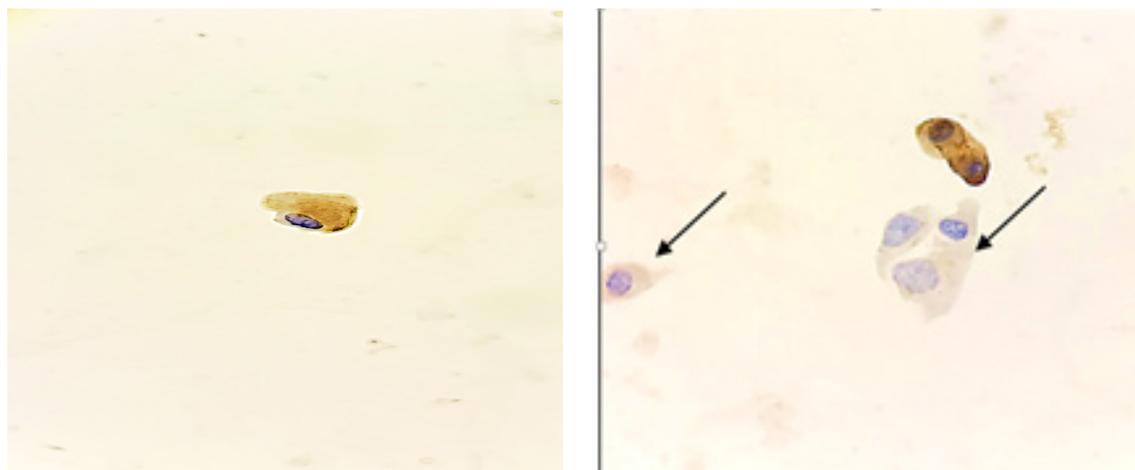


Рисунок 9. Цитологический препарат клеточного осадка мочи, метод жидкостной цитологии, ИЦХ-исследование, увеличение $\times 100$. Цитоплазматическая реакция. Экспрессия CD10 в клетках почечного эпителия и отрицательная реакция в цитоплазме уротелиальных клеток (стрелки)

Figure 9. Cytological preparation of cellular urine sediment, liquid cytology method, ICC study, magnification 100 \times . Cytoplasmic reaction. CD10 expression in renal epithelial cells and a negative reaction in the cytoplasm of urothelial cells (arrows)

На основании наличия и типа эпителиальных клеток в мочевом осадке по результатам цитологического исследования пациенты с ЦП разделены на 4 группы (таблица 2).

Таблица 2. Цитологическое исследование клеточного осадка мочи, приготовленного методом жидкостной цитологии, у пациентов с циррозом печени

Table 2. Cytological examination of urine cellular sediment prepared by liquid cytology in patients with liver cirrhosis

Эпителий	ЦП компенсированный, n = 17	ЦП декомпенсированный, n = 33	χ^2	p
Отсутствует	1 (6 %)	6 (18 %)	7,14	0,07
Плоский	10 (59 %)	7 (21 %)	1,06	0,3
Уротелий поверхностных слоев	5 (29 %)	5 (15 %)	0,2	0,65
Многочлестный препарат с наличием уротелия поверхностных и глубоких слоев, почечного эпителия	1 (6 %)	15 (46 %)	24,5	< 0,005

При прогрессировании ЦП наблюдаются более выраженные изменения клеточного состава мочевого осадка с наличием уротелия поверхностных и глубоких слоев, почечного эпителия (при компенсации заболевания — 6 %, декомпенсации — 46 %, $\chi^2 = 24,5$, $p < 0,005$).

Информативность цитологического метода исследования мочи у пациента с ЦП высокая. Пример описания цитологического препарата клеточного осадка мочи у женщины 46 лет с декомпенсированным ЦП и неблагоприятным прогнозом: клетки уротелия поверхностного и глубокого слоев с реактивными изменениями, разрозненные мелкие (кубические) группы клеток, вероятно, почечного эпителия, обильная полиморфная палочковая флора, единичные выщелоченные эритроциты. Такая информация, наряду с клиническими данными и другими методами исследования, предполагает наличие ОПП.

Следует отметить, что себестоимость исследования клеточного осадка мочи методом жидкостной цитологии меньше, чем методом традиционной цитологии и составляет 10,15 бел. руб. (в ценах на август 2022 г.) [16].

Заключение

Цитологическое исследование клеточного осадка мочи является неинвазивным, доступным и информативным методом, позволяющим верифицировать клеточные элементы в препарате, идентифицировать бактериальную и грибковую флору, дифференцировать ее происхождение (мочевыводящие пути, генитальный тракт) по совокупности критериев. Методы жидкостной цитологии и цитоцентрифугирования могут быть рекомендованы для диагностики ОПП и его типа у пациентов с ЦП.

Список литературы

- Huang Y, Cai J, Ha F, Guo B, Xin S, Duan Z, et al. Characteristics of acute kidney injury and its impact on outcome in patients with acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):231. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02316-8>
- Atteberry P, Biederman B, Jesudian A, Lucero C, Brown RS Jr, Verna E, et al. Mortality, sepsis, and organ failure in hospitalized patients with cirrhosis vary by type of infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(12):3363-3370. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.15633>
- Lingiah VA, Pyrsopoulos NT. Bacterial infections in cirrhotic patients in a tertiary care hospital. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(1):32-39. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00076>
- Velez JCQ, Therapondos G, Juncos LA. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(3):137-155. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0218-4>
- Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(26):3984-4003. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.3984>
- Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2019;25(28):3684-3703. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3684>
- Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical application of kidney biomarkers in cirrhosis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):710-719. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.016>
- Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 2020;370:m2687. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2687>
- Udgirkar S, Rathi P, Sonthalia N, Chandnani S, Contractor Q, Thanage R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin determines short-term mortality and type of acute kidney injury in cirrhosis. *JGH Open.* 2020;4(5):970-977. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12377>
- Jaques DA, Spahr L, Berra G, Poffet V, Lescuyer P, Gerstel E, et al. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: a prospective study. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(2):170-180. DOI: <https://doi.org/10.1111/nep.13226>
- Wycislo KL, Piech TL. Urinary tract cytology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019;49(2):247-260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2018.11.002>
- Abedini A, Zhu YO, Chatterjee S, Halasz G, Devalaraja-Narashimha K, Shrestha R, et al. Urinary single-cell profiling captures the cellular diversity of the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(3):614-627. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050757>
- de Melo CVB, Tavares MB, Fernandes PN, Dos Santos Silva CA, Couto RD, Oliveira MB, et al. Urinary cytology: a potential tool for differential diagnosis of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):401. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05244-6>
- Малаева ЕГ, Зайцева ЛП, Надыров ЭА, Лось ДМ. Цитологический метод исследования в диагностике инфекций мочевыводящих путей: возможности и перспективы. В: Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с межд. уч.; 2022 10 ноября; Гомель: ГомГМУ, 2022;3:187-190.
- Bagshaw SM, Bellomo R. Urine abnormalities in acute kidney injury and sepsis. *Contrib Nephrol.* 2010;165:274-283. DOI: <https://doi.org/10.1159/000313767>
- Зайцева ЛП, Надыров ЭА, Лось ДМ. Оценка экономической эффективности метода жидкостной цитологии при исследовании клеточного осадка мочи. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* 2022;11(4):497-505. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.4.009>

References

- Huang Y, Cai J, Ha F, Guo B, Xin S, Duan Z, et al. Characteristics of acute kidney injury and its impact on outcome in patients with acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):231. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02316-8>
- Atteberry P, Biederman B, Jesudian A, Lucero C, Brown RS Jr, Verna E, et al. Mortality, sepsis, and organ failure in hospitalized patients with cirrhosis vary by type of infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(12):3363-3370. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.15633>
- Lingiah VA, Pyrsopoulos NT. Bacterial infections in cirrhotic patients in a tertiary care hospital. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(1):32-39. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00076>
- Velez JCQ, Therapondos G, Juncos LA. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(3):137-155. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0218-4>
- Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(26):3984-4003. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.3984>
- Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2019;25(28):3684-3703. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3684>
- Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical application of kidney biomarkers in cirrhosis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):710-719. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.016>
- Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 2020;370:m2687. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2687>
- Udgirkar S, Rathi P, Sonthalia N, Chandnani S, Contractor Q, Thanage R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin determines short-term mortality and type of acute kidney injury in cirrhosis. *JGH Open.* 2020;4(5):970-977. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12377>
- Jaques DA, Spahr L, Berra G, Poffet V, Lescuyer P, Gerstel E, et al. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: a prospective study. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(2):170-180. DOI: <https://doi.org/10.1111/nep.13226>
- Wycislo KL, Piech TL. Urinary tract cytology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019;49(2):247-260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2018.11.002>
- Abedini A, Zhu YO, Chatterjee S, Halasz G, Devalaraja-Narashimha K, Shrestha R, et al. Urinary single-cell profiling captures the cellular diversity of the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(3):614-627. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050757>
- de Melo CVB, Tavares MB, Fernandes PN, Dos Santos Silva CA, Couto RD, Oliveira MB, et al. Urinary cytology: a potential tool for differential diagnosis of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):401. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05244-6>
- Malaeva EG, Zaitseva LP, Nadyrov EA, Los DM. Cytological research method in the diagnosis of urinary tract infections: opportunities and prospects. Actual problems of medicine:

Sat. scientific. Art. Rep. scientific.-practice. conf. with internat. particip.; 2022 November 10; Gomel: GomSMU, 2022;3:187-190.

15. Bagshaw SM, Bellomo R. Urine abnormalities in acute kidney injury and sepsis. *Contrib Nephrol.* 2010;165:274-283.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000313767>

16. Zaitseva LP, Nadyrov EA, Los DM. Evaluation of the economic efficiency of the liquid cytology method in the study of cellular urine sediment. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe.* 2022;11(4):497–505.

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.4.009>

Информация об авторах / Information about the authors

Малаева Екатерина Геннадьевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Зайцева Лариса Петровна, заведующий централизованной цитологической лабораторией, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7638-9364>

e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Князюк Андрей Степанович, к.м.н., доцент, доцент кафедры урологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3096-7266>

e-mail: aknyazyuk@yandex.by

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

Ekaterina G. Malaeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No.1 with the Courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Larisa P. Zaytseva, Head of the Centralized Cytological Laboratory at Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7638-9364>

e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Andrey S. Knyazyuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Urology of Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3096-7266>

e-mail: aknyazyuk@yandex.by

Olga V. Osipkina, Head of the Research Laboratory of Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Малаева Екатерина Геннадьевна

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Ekaterina G. Malaeva

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 28.12.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 12.01.2023

Принята к публикации / Revised 17.02.2023



Цитокиновый и гормональный статус у женщин репродуктивного возраста с туберкулезом легких

С. В. Гопоняко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить уровень цитокинов (γ -интерферона, фактора некроза опухоли α (ФНО- α)) и гормонов (кортизола, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с туберкулезом (ТБ) легких.

Материалы и методы. Исследован уровень γ -интерферона, фактора некроза опухоли α , кортизола, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона в сыворотке крови у женщин 18–45 лет с впервые выявленным ТБ легких ($n = 47$) в сравнении с аналогичными показателями у женщин, не страдающих ТБ и не болевших ТБ ранее ($n = 35$).

Результаты. Женщины, страдающие ТБ легких, имели более высокие уровни кортизола (точка отсечения — 196,1 нмоль/л, AUC — 0,75, Se — 85,1 %, Sp — 70,6 %) и пролактина (точка отсечения — 486,1 мМЕ/л, AUC — 0,69, Se — 59,6 %, Sp — 73,5 %) и более низкий уровень прогестерона (точка отсечения — 3,9 нмоль/л, AUC — 0,71, Se — 73,9 %, Sp — 64,7 %) в сыворотке крови, чем женщины без ТБ. Исследование уровня γ -интерферона и ФНО- α показало меньшую диагностическую значимость параметров, отмечено некоторое повышение уровня обоих цитокинов у женщин с ТБ легких.

Заключение. Изменения цитокиново-гормонального статуса у женщин с ТБ могут как отражать механизмы противoinфекционной защиты, так и быть следствием развития заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, женщины репродуктивного возраста, цитокины, женские половые гормоны

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гопоняко СВ. Цитокиновый и гормональный статус у женщин репродуктивного возраста с туберкулезом легких. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):26–31. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-03>

Cytokine and hormone status of women of reproductive age with pulmonary tuberculosis

Svetlana V. Goponiako

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the levels of cytokines (γ -interferon, tumor necrosis factor α (TNF- α)) and hormones (cortisol, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone) in blood serum of women of reproductive age with pulmonary tuberculosis (TB).

Materials and methods. We studied the serum levels of γ -interferon, tumor necrosis factor α , cortisol, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone in women 18–45 years old with newly diagnosed pulmonary TB ($n = 47$) compared with the same indices in women without TB and with no previous TB ($n = 35$).

Results. Women with pulmonary TB had higher levels of cortisol (cutoff point, 196.1 nmol/L, AUC - 0.75, Se - 85.1 %, Sp - 70.6 %) and prolactin (cutoff point, 486.1 mEU/L, AUC 0.69, Se - 59.6%, Sp - 73.5%) and lower serum progesterone levels (cutoff point 3.9 nmol/L, AUC 0.71, Se - 73.9%, Sp - 64.7%) than women without TB. The study of the levels of γ -interferon and TNF- α showed less diagnostic significance of the parameters, and there was a slight increase in the levels of both cytokines in women with pulmonary TB.

Conclusion. Changes in cytokine-hormone status in women with TB can both reflect mechanisms of anti-infective defense and be a consequence of the development of the disease.

Keywords: tuberculosis, women of reproductive age, cytokines, female sex hormones

Conflict of interests. The author declares no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Goponiako SV. Cytokine and hormone status of women of reproductive age with pulmonary tuberculosis. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):26–31. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-03>

Введение

Иммуно-гормональные взаимодействия, влияние половых гормонов на защитные реакции, в том числе и ответ на туберкулезную инфекцию, являются предметом современных научных исследований [1–6].

Различные компоненты иммунного ответа модулируются мужскими и женскими половыми гормонами таким образом, что это может иметь значение для противотуберкулезной защиты [2–7]. Адекватный иммунный ответ, обусловленный Т-хелперами 1-го типа (Th1), является жизненно важным для противодействия *M. tuberculosis*. Считается, что Th1-ответ усиливается эстрогенами, однако научные исследования показывают, что иммуно-гормональные влияния на баланс противoinфекционного ответа, обусловленного Т-хелперами 1-го и 2-го типа (Th1/Th2), на самом деле достаточно сложны. Так, низкий уровень 17-эстрадиола потенцирует Th1-ответ, вследствие чего отмечается повышение уровня ФНО- α . Высокий уровень 17-эстрадиола смещает баланс в сторону Th2-ответа с противоположным изменением уровня цитокина. Функция лимфоцитов Т-регуляторов также модулируется половыми гормонами, что, с одной стороны, может препятствовать эффективной элиминации *M. tuberculosis*, с другой — лимитирует повреждающее действие на ткани. Считается доказанным стимулирующее влияние эстрогенов на макрофаги — главные эффекторные клетки противотуберкулезного иммунитета [2–5].

Прогестерон является ключевым гормоном, осуществляющим баланс Th1/Th2-клеток, необходимый для успешной беременности. Этот гормон также относят к числу мощных регуляторов иммунного ответа: он значительным образом влияет на функциональную активность Т-лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, играет основную роль в регуляции популяции Тreg-клеток, опосредует обратимое подавление пролиферации цитотоксических клеток и снижение выработки ФНО- α и γ -интерферона — основных цитокинов Th1-пути [8–11].

Изучение гормонального профиля у женщин, заболевших ТБ легких, показало нарушение у них нормального соотношения между гонадотропными гормонами гипофиза, гормонами надпочечников, половых желез (отмечены нарушения соотношения фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, повышение

уровня кортизола, эстрадиола, прогестерона, пролактина, снижение уровня тестостерона) [12]. Эти изменения могут быть как детерминантами развития ТБ, так и нарушениями, появляющимися вследствие ТБ в легких — детекция этих показателей имеет большое значение как для диагностики ТБ у женщин, так и для предупреждения развития заболевания [1–6, 12].

Цель исследования

Определить уровень цитокинов (γ -интерферона, фактора- α некроза опухоли) и гормонов (кортизола, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста, провести сравнение уровня показателей у женщин с ТБ легких и у здоровых женщин.

Материалы и методы

Дизайн исследования: исследование выборочное, контролируемое.

Основная группа была сформирована из числа женщин 18–45 лет, впервые заболевших ТБ легких, путем случайной выборки ($n = 47$). Из числа женщин, включенных в основную группу, у одной имелась беременность, у одной — послеродовая аменорея (на фоне отсутствия лактации). У 8 из 47 женщин основной группы имелась аменорея, не связанная с беременностью и родами. У всех этих пациенток аменорея развилась до выявления ТБ, длительность аменореи составляла от 3 до 16 месяцев. Возраст пациенток с аменореей составил от 32 до 45 лет.

Группа сравнения была сформирована из числа женщин 18–45 лет, не имеющих ТБ и не болевших ТБ ранее ($n = 35$). В группе сравнения женщин с аменореей не было.

Средний возраст женщин, включенных в основную группу и группу сравнения, составил $34,2 \pm 0,9$ и $33,7 \pm 1,0$ года соответственно (средний возраст исследуемых женщин в основной группе и в группе сравнения статистически не различался).

У всех женщин основной группы и группы сравнения проведено исследование уровня в сыворотке крови γ -интерферона, ФНО- α , кортизола, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона. Для исследования уровня эстрадиола забор крови у пациенток без беременности или аменореи, связанной с другими причинами, проводился на 7–8-й день менструального цикла, прогестерона — на 20–21-й день менструального

цикла. Проведено сравнение показателей цитокиново-гормонального статуса у исследуемых женщин основной группы и группы сравнения (из анализа были исключены результаты исследования уровней пролактина, эстрадиола, прогестерона и тестостерона одной пациентки с беременностью и одной пациентки в послеродовом периоде).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программы MS Office Excel. Относительные величины представлены в виде 95 % доверительного интервала (95 % ДИ min-max). Для оценки диагностической значимости определяемых количественных показателей применялся метод анализа ROC-кривых с оценкой площади под ROC-кривой (AUC), определением оптимального разделяющего значения показателя, обладающего наилучшим сочетанием чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Результаты и обсуждение

При исследовании уровня цитокинов и гормонов в сыворотке крови обнаружено, что как у пациенток с ТБ легких, так и у исследуемых женщин в группе сравнения наиболее часто встречалось снижение ниже референсных значений уровней γ -интерферона и прогестерона (статистически значимых различий долей женщин со снижением уровней этих показателей в основной группе и в группе сравнения не выявлено, $p > 0,05$).

Данные о долях женщин с изменениями уровней цитокинов и гормонов в сыворотке крови выше или ниже референсных значений у исследуемых женщин основной группы и группы сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Доли женщин с изменениями уровней цитокинов и гормональных показателей выше или ниже референсных значений в основной группе и в группе сравнения

Table 1. Proportion of women with changes in cytokine and hormone levels above or below the reference values in the study and comparison groups

Показатель*	Доли женщин с изменениями уровней цитокинов и гормональных показателей выше или ниже референсных значений, %, 95 % ДИ		Значимость различий долей
	основная группа	группа сравнения	
γ -интерферон	↑	0,1–11,3	$p > 0,05$
	↓	24,5–53,6	$p > 0,05$
ФНО- α	↑	2,4–20,4	$p > 0,05$
	↓	0,0–7,56	$p > 0,05$
Кортизол	↑	0,0–7,6	$p > 0,05$
	↓	1,3–17,5	$p < 0,05$
Пролактин	↑	6,2–28,3	$p > 0,05$
	↓	0,0–7,6	$p > 0,05$
Эстрадиол	↑	6,2–28,3	$p > 0,05$
	↓	0,0–7,6	$p > 0,05$
Прогестерон	↑	0,00–7,6	$p > 0,05$
	↓	52,9–80,9	$p > 0,05$
Тестостерон	↑	1,3–17,5	$p > 0,05$
	↓	0,0–7,5	$p > 0,05$

*↑ Повышение показателя выше референсных значений;

↓ повышение показателя ниже референсных значений

У женщин с ТБ легких достоверно реже, чем в группе сравнения, встречалось снижение ниже референсных значений уровня кортизола, $p < 0,05$.

Результаты сравнения показателей цитокиново-гормонального статуса у исследуемых женщин с использованием ROC-анализа показаны на рисунке 1.

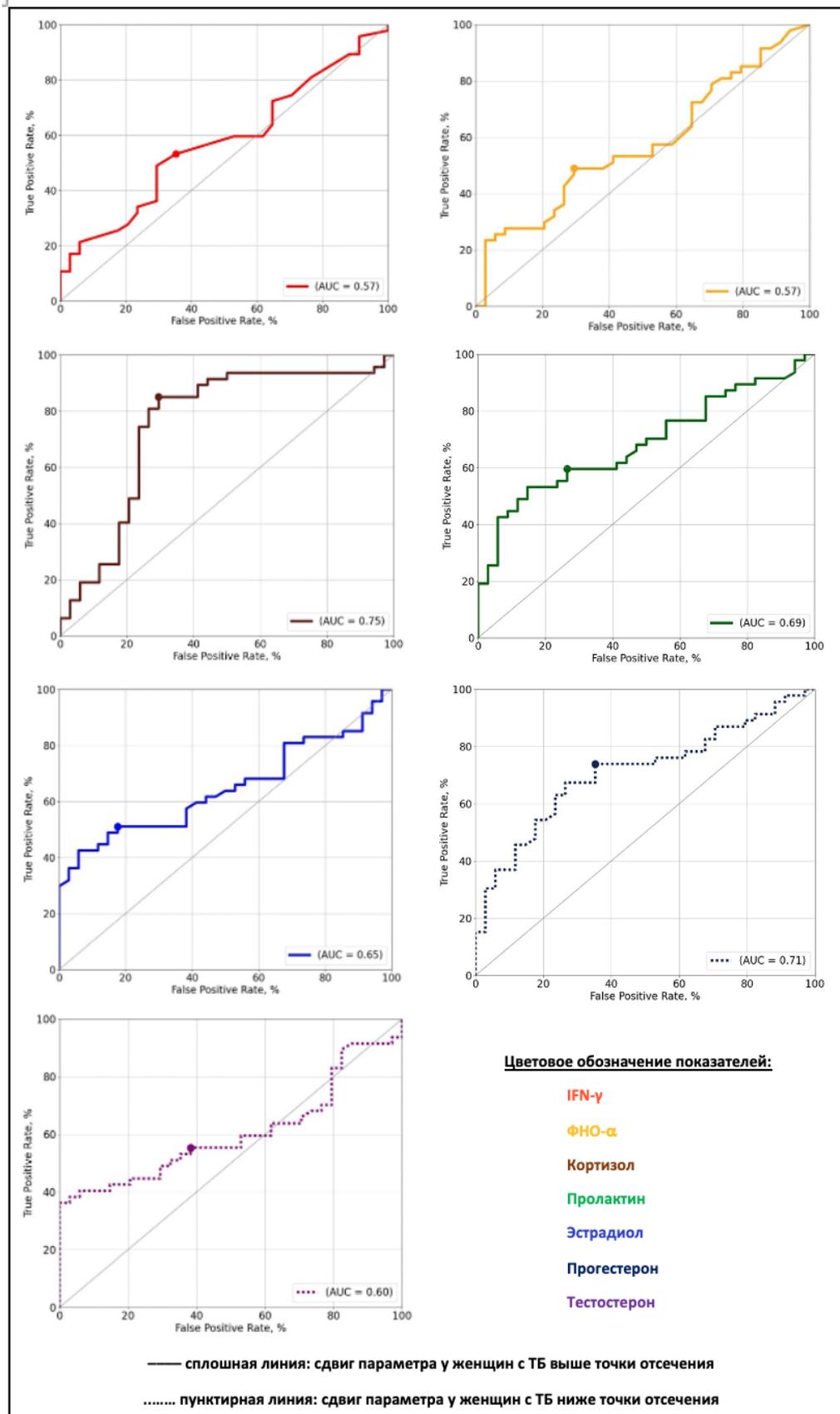


Рисунок 1. Анализ показателей цитокиново-гормонального статуса у женщин с ТБ легких и в группе сравнения с использованием ROC-кривых
 Figure 1. Analysis of cytokine-hormone status indicators in women with pulmonary TB and in the comparison group using ROC curves

Наибольшую диагностическую значимость для разделения пациенток с ТБ и здоровых женщин имело определение уровней кортизола, пролактина (у пациенток с ТБ — выше точки отсечения) и прогестерона (у пациенток с ТБ — ниже точки отсечения). Данные о диагностической значимости определения уровня цитокинов и гор-

монов в сыворотке крови у женщин с ТБ легких и в группе сравнения, полученные при анализе ROC-кривых, представлены в таблице 2 (использовались единицы измерения показателей согласно инструкциям производителя для наборов реагентов).

Таблица 2. Диагностическая значимость определения уровня цитокинов и гормонов у женщин с ТБ легких и в группе сравнения

Table 2. Diagnostic value of cytokine and hormone levels in women with pulmonary TB and in the comparison group

Показатель	Единица измерения	AUC	Точка отсечения	Se, %	Sp, %	Направление сдвига показателя*
γ-интерферон	пг/мл	0,57	2,5	53,2	64,7	↑
ФНО-α	пг/мл	0,57	2,3	48,9	82,4	↑
Кортизол	нмоль/л	0,75	196,1	85,1	70,6	↑
Пролактин	мМЕ/л	0,69	486,1	59,6	73,5	↑
Эстрадиол	нмоль/л	0,65	0,33	51,1	82,4	↑
Прогестерон	нмоль/л	0,71	3,9	73,9	64,7	↓
Тестостерон	нмоль/л	0,60	1,5	55,3	61,8	↓

*↑ Сдвиг показателя у женщин с ТБ выше точки отсечения;
↓ сдвиг показателя у женщин с ТБ ниже точки отсечения

Таким образом, пациентки с ТБ легких имели более высокие уровни кортизола и пролактина и более низкий уровень прогестерона в сыворотке крови, чем здоровые женщины в группе сравнения.

Исследование уровня γ-интерферона и ФНО-α показало меньшую диагностическую значимость параметров для разделения женщин с ТБ легких и здоровых женщин.

Заключение

Женщины с ТБ легких в группе исследования имели более высокие уровни кортизола (точка отсечения — 196,1 нмоль/л, AUC — 0,75, Se — 85,1 %, Sp — 70,6 %) и пролактина (точка отсе-

чения — 486,1 мМЕ/л, AUC — 0,69, Se — 59,6 %, Sp — 73,5 %) и более низкий уровень прогестерона (точка отсечения — 3,9 нмоль/л, AUC — 0,71, Se — 73,9 %, Sp — 64,7 %) в сыворотке крови, чем исследуемые женщины без ТБ в группе сравнения. Исследование уровня γ-интерферона и ФНО-α показало меньшую диагностическую значимость показателей для разделения женщин с ТБ легких и здоровых женщин.

Изменения цитокиново-гормонального статуса у женщин с ТБ могут как отражать механизмы противомикробной защиты, так и быть следствием развития заболевания.

Список литературы / References

- McClelland EE, Smith JM. Gender specific differences in the immune response to infection. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2011 Jun;59(3):203-213. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00005-011-0124-3>
- Guerrini V. Sex hormones and innate immunity in tuberculosis. National Institutes of Health. Newark, NJ. U.S. [дата обращения 2022 декабрь 10]. Режим доступа: <https://grantome.com/grant/NIH/R21-AI153660-01>
- Zhao Y, Ying H, Demei J, Xie J. Tuberculosis and sexual inequality: the role of sex hormones in immunity. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2012;22(3):233-241. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevukargeneexpr.v22.i3.60>

- Nhamoyebonde S, Leslie A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis*. 2014 Jul 15;209 Suppl 3:S100-106. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu147>
- Bini EI, Mata Espinosa D, Marquina Castillo B, Barrios Payán J, Colucci D, Cruz AF, et al. The influence of sex steroid hormones in the immunopathology of experimental pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014 Apr 10;9(4):e93831. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093831>
- Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008 Sep;8(9):737-744.

DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2394>

7. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:475-527. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>

8. Hall OJ, Klein SL. Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. *Mucosal Immunol*. 2017 Sep;10(5):1097-1107.

DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2017.35>

9. Shah NM, Lai PF, Imami N, Johnson MR. Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 29;10:198.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00198>

10. AbdulHussain G, Azizieh F, Makhseed M, Raghupathy

R. Effects of Progesterone, Dydrogesterone and Estrogen on the Production of Th1/Th2/Th17 Cytokines by Lymphocytes from Women with Recurrent Spontaneous Miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2020 Aug;140:103132.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103132>

11. Molloy EJ, O'Neill AJ, Grantham JJ, Sheridan-Pereira M, Fitzpatrick JM, Webb DW, Watson RW. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2653-2669.

DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0649>

12. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics*. 2019 Jan 8;13(1):2.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>

Информация об авторе / Information about the author

Гопоняко Светлана Владимировна, старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-7755>

e-mail: indigomind@mail.ru

Svetlana V. Goponiako, Senior Lecturer, Phthysiopulmonology department with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel state medical university

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-7755>

e-mail: indigomind@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гопоняко Светлана Владимировна

e-mail: indigomind@mail.ru

Svetlana V. Goponiako

e-mail: indigomind@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 18.12.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 26.01.2023

Принята к публикации / Revised 20.02.2023

УДК 615.849.11:616-006.6-009.7-052

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-04>

Эффективность применения КВЧ-терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями, страдающих хроническим болевым синдромом

Г. Е. Литвинов¹, В. Б. Смычек², Н. В. Галиновская¹,
Н. А. Евсеенко¹, А. В. Лапин³

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

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

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность применения электромагнитного излучения (ЭМИ) крайне высокой частоты (КВЧ) миллиметрового диапазона низкой интенсивности у пациентов со злокачественными новообразованиями, страдающих хроническим болевым синдромом (ХБС).

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием (ЗНО), проходивших лечение в отделении паллиативной медицинской помощи. Они были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 30 человек, которым одновременно с основными лечебными мероприятиями проводилось дополнительное КВЧ-воздействие курсом в 10 сеансов по 15 минут. Группу сравнения составили пациенты, к которым не применялось электромагнитное воздействие — 30 человек. Анкетирование проводилось дважды: на 2-й и 14-й день лечения. Эффективность лечения оценивалась с помощью стандартизованных опросников.

Результаты. Противоболевой эффект от дополнительного применения КВЧ-терапии с фиксированной частотой $53,534 \pm 0,015$ ГГц у пациентов со ЗНО был значимо выше, чем анальгетический эффект от стандартного лечения. В частности, отмечалось увеличение мобильности, а также снижение депрессии и реактивной тревожности.

Заключение. Дополнительное использование КВЧ-терапии у пациентов со ЗНО дает преимущество в виде повышения качества жизни за счет уменьшения ХБС, улучшения психологического состояния и улучшения способности к самостоятельному передвижению.

Ключевые слова: новообразования, хронический болевой синдром, электромагнитное излучение

Вклад авторов. Литвинов Г.Е., Смычек В.Б., Галиновская Н.В., Евсеенко Н.А., Лапин А.В.: сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка важности содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Литвинов ГЕ, Смычек ВБ, Галиновская НВ, Евсеенко НА, Лапин АВ. Эффективность применения КВЧ-терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями, страдающих хроническим болевым синдромом. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):32–40. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-04>

The effectiveness of EHF therapy in patients with malignant neoplasms suffering from chronic pain syndrome

Gennady E. Litvinov¹, Vasily B. Smychek², Natallia V. Halinouskaya¹,
Natalia A. Evseenko¹, Aleksander V. Lapin³

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center of Medical Expertise and Rehabilitation, Minsk, Belarus

³Gomel University Clinic — Regional Hospital for the Disabled of the Great Patriotic War, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness of extremely high frequency (EHF) millimeter range electromagnetic radiation (EMR) of low intensity in patients with malignant neoplasms suffering from chronic pain syndrome (CPS).

© Г. Е. Литвинов, В. Б. Смычек, Н. В. Галиновская, Н. А. Евсеенко, А. В. Лапин, 2023

Materials and methods. The study included 60 patients with diagnosed malignant neoplasm (MN) who were treated in a palliative care unit. They were divided into 2 groups. The main group consisted of 30 patients who underwent additional EHF-exposure with a course of 10 sessions of 15 minutes simultaneously with the main therapeutic measures. The comparison group consisted of patients who did not undergo electromagnetic exposure - 30 people. Questioning was conducted twice: on the 2nd and 14th days of treatment. Treatment efficiency was assessed using standardized questionnaires.

Results. The analgesic effect of additional use of EHF therapy with a fixed frequency of 53.534 ± 0.015 GHz in patients with MN was significantly higher than the analgesic effect of standard treatment. In particular, there was an increase in mobility, as well as a decrease in depression and reactive anxiety.

Conclusion. The additional use of EHF therapy in patients with MN provides the advantage of improving quality of life by reducing CPS, improving psychological well-being and improving the ability to move independently.

Keywords: neoplasms, chronic pain syndrome, electromagnetic radiation

Author contributions. Litvinov G.E., Smychek V.B., Halinouskaya N.V., Evseenko N.A., Lapin A.V.: collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking the importance of the content, approving the article for publication.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Litvinov GE, Smychek VB Halinouskaya NV, Evseenko NA, Lapin AV. The effectiveness of EHF therapy in patients with malignant neoplasms suffering from chronic pain syndrome. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):32–40. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-04>

Введение

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, боль представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием [1]. Однако у пациентов со ЗНО боль представляет собой самостоятельный феномен, обусловленный, с одной стороны, патологическим воздействием ЗНО на организм человека, а с другой — снижением возможностей воротного контроля боли на разных уровнях. ХБС, возникший на фоне ЗНО, сопровождается психологическим дискомфортом, эмоциональными реакциями, которые в свою очередь влияют на восприятие боли. Дополнительным внешним механизмом, влияющим на ХБС, является недостаточная эффективность лекарственного лечения, направленного только на один аспект патогенеза. В свою очередь постоянная боль приводит к ограничениям жизнедеятельности (ОЖ), таким как способность к самостоятельному передвижению и способность к труду [2]. А степень выраженности болевых ощущений напрямую определяет самые различные аспекты качества жизни пациентов: физическую независимость, психоэмоциональное состояние, социально-бытовую активность [3]. Так, при длительно сохраняющейся боли происходит развитие депрессивных нарушений, агрессии, инсомнии, формируется чувство безнадежности, тревоги, повышается суицидальный риск [4, 5].

Достаточно важным ОЖ в группе лиц со ЗНО является способность к самостоятельному передвижению. Под этой категорией жизнедея-

тельности понимается способность эффективно самостоятельно передвигаться (ползать, ходить, бегать, преодолевать препятствия, сохранять равновесие тела, удерживать позу, пользоваться личным и общественным транспортом) в своем окружении в рамках выполняемой бытовой или ведущей возрастной деятельности, обеспечивая возможность быстро и адекватно модифицировать свои действия [6]. Причины формирования нарушения способности к самостоятельному передвижению у пациентов со ЗНО и степень ее выраженности обусловлены различными составляющими: кахексия, полинейропатия [7], лимфедема [8]. Сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации, анатомическая дефективность вследствие ампутации или метастатическое поражение центральной нервной системы тоже влияют на способность к самостоятельному передвижению. В свою очередь психологические (депрессия, тревога) и психофизиологические (нарушение сна, усталость) аспекты ХБС также оказывают воздействие на способность пациента эффективно самостоятельно передвигаться в своем окружении [9]. Именно поэтому важным направлением в лечении ЗНО является уменьшение степени выраженности болевого синдрома.

Согласно клиническому протоколу лекарственного лечения нарастающей хронической онкологической боли в настоящее время используется трехступенчатая схема обезболивания, рекомендованная экспертами Секции онкологии Всемирной организации здравоохранения. Так как боль — это субъективный симптом, ле-

чение начинают на основании оценки ее интенсивности, сформированной самим пациентом. В последующем на каждой из ступеней вместе с анальгетиками (опиоидными и неопиоидными) назначаются ко-анальгетики [2, 9]. В то же время даже в специализированных онкологических клиниках достичь надлежащего болеутоляющего эффекта не удается у 10–15 % пациентов с ХБС [3], поэтому возникает необходимость в дополнительном использовании немедикаментозных методов контроля боли. К наиболее изучаемым в последнее время, допустимым немедикаментозным физиотерапевтическим методам лечения ХБС у пациентов со ЗНО относятся транскраниальная электроанальгезия, чрескожная электронейростимуляция, КВЧ-терапия [10, 11].

Метод воздействия на ткани и органы человека посредством КВЧ занимает особое место среди всей группы низкоинтенсивных преформированных физических факторов [10], учитывая его высокое иммуномодулирующее действие при отсутствии теплового эффекта на ткани, что позволяет значительно расширить диапазон его применения у пациентов со ЗНО [12]. Механизм воздействия КВЧ на организм до конца не определен. Однако выявлено, что излучения данного диапазона влияют на слабые электростатические связи — водородные или гидрофобные. Данные связи играют роль в сохранении пространственной структуры как самих биологических молекул, так и различных надмолекулярных структур. Волны КВЧ меняют физико-химические свойства молекул организма, в частности белков и липидов, оказывая воздействие на каталитические свойства ферментов, устойчивость липопротеиновых комплексов, что имеет сано-генетическое значение [13]. Клинические исследования, проводимые ранее отечественными и зарубежными коллегами, показали, что КВЧ не стимулирует злокачественный рост первичного и метастатического очага ЗНО, а даже способствует уменьшению его размеров [14, 15]. При этом КВЧ обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, улучшает реологические свойства крови, оказывая при этом стимулирующее влияние на процессы регенерации. В литературных источниках есть данные, указывающие на способность КВЧ уменьшать выраженность ХБС, а это в свою очередь позволит снизить дозу применяемого наркотического или любого иного анальгетического лекарственного средства в группе лиц со ЗНО [16]. Обезболивающий эффект может наблюдаться после получения первой процедуры КВЧ и продолжаться более 24 часов. Относительно стойкий эффект обезболивания наступает через 2–3 сеанса ежедневного применения КВЧ [15].

В своих предыдущих исследованиях [15] мы изучали влияние КВЧ на организм пациента со ЗНО с частотой рабочего излучения в $42,194 \pm 0,015$ ГГц (длина волны — 7,1 мм). Однако литературные данные [13] допускают различие клинических эффектов от различия длины волны, что и указало на необходимость дальнейшего изучения воздействия КВЧ на организм пациента со ЗНО с иной допустимой фиксированной частотой воздействия.

Цель исследования

Оценить эффективность применения КВЧ-терапии у пациентов со ЗНО, страдающих ХБС.

Материалы и методы

Исследование выполнено в 2022 г. в учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 4». Обследовано 60 пациентов со ЗНО, проходивших курс лечения в отделении паллиативной медицинской помощи. Средний возраст пациентов составил $64,6 \pm 10,04$ года. Среди обследованных было 28 (47 %) женщин (средний возраст — $63,4 \pm 10,05$ года), мужчин — 32 (53 %) (средний возраст — $65,7 \pm 10,05$ года). Из них 25 пациентов (41,7%) (10 женщин и 15 мужчин) — II клинической группы; 35 пациентов (58,3%) (18 женщин и 17 мужчин) — IV клинической группы.

Дизайн исследования — проспективное, завершённое, рандомизированное клиническое. Пациенты распределялись на две группы максимально случайно. В начале исследования метод рандомизации — таблица случайных чисел. По завершении исследования для формирования равного количества пациентов в обеих группах был применен метод адаптивной рандомизации. В первую (основную) группу вошли пациенты, которым одновременно с основными лечебными мероприятиями проводилась дополнительная КВЧ-терапия коротким курсом в 10 сеансов. Вторую группу (группу сравнения) составили пациенты, получавшие лечение согласно действующим протоколам диагностики и лечения [17, 18]. Критериями включения были: наличие ЗНО, опосредованный им ХБС различной степени выраженности. Критерии исключения: меланома [19], общее тяжелое состояние пациента, перенесенная досуточная гемотрансфузия, отсутствие болевого синдрома.

Обе группы пациентов были опрошены дважды: на 2-й день госпитализации в отделение паллиативной медицинской помощи и по завершении курса — на 14-й день. На протяжении всего периода лечения в отделении паллиативной медицинской помощи обе группы получали в

соответствии с выраженностью ХБС идентичное обезболивающее лечение согласно клиническому протоколу [18].

Основная группа состояла из 30 человек, средний возраст — $65,2 \pm 10,1$ года, из них 13 женщин (43,3 %) и 17 мужчин (56,7 %). Локализация ЗНО у пациентов основной группы по первичному поражению распределилась следующим образом: ЗНО легких — 12 человек (40 %), ЗНО пищеварительной системы — 8 случаев (26,7 %), ЗНО почек — 4 пациента (13,3 %), по 3 случая — ЗНО предстательной железы (10 %) и кожи (10 %). В группу сравнения также вошли 30 человек, средний возраст — $63,7 \pm 9,9$ года, из них 15 (50 %) женщин и 15 (50 %) мужчин. Среди пациентов группы сравнения диагностированы ЗНО следующих локализаций: молочная железа — 12 (40 %), пищеварительная система — 9 (30 %), почки — 4 (13,3 %), легкие — 3 (10 %), печень — 2 (6,7 %). Основная группа сформировалась таким образом, что в нее вошли 18 человек (60 %) II клинической группы наблюдения и 12 пациентов (40 %) — IV. Группа сравнения состояла из 17 пациентов (56,7 %) II клинической группы наблюдения и 13 человек (43,3 %) — IV клинической группы.

КВЧ-терапия проводилась на медицинском оборудовании «Прамень М14Т-3» с фиксированной частотой рабочего излучения $53,534 \pm 0,015$ ГГц (длина волны — 5,6 мм). Выходная мощность частотных колебаний не регулировалась и варьировала в пределах 10–45 мВт. Плотность мощности потока не превышала 10 мВт/см². Сеанс осуществлялся в режиме непрерывной генерации, с экспозицией в 15 минут. Место воздействия — точка Тань-Чжун (VC.17), которая расположена в области средней трети грудины на пересечении передней срединной и межсосковой линии, по уровню четвертого межреберного промежутка.

Эффективность применения КВЧ-терапии у пациентов со ЗНО в условиях отделения паллиативной медицинской помощи оценивалась с помощью стандартизированных опросников. Интенсивность ХБС определялась посредством визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки нейропатического компонента боли было проведено анкетирование с помощью шкалы DN4 (Douleur Neuropathic 4 Questions), которая состояла из 10 вопросов о наличии и характере имеющейся боли у пациента. Каждый ответ «да» оценивался в 1 балл. Если сумма превышала 4 балла, это указывало на наличие нейропатического компонента.

Для определения способности к самостоятельному передвижению применялась шкала Ривермид (Rivermead Mobility Index, F.M. Collen, 1991). Значение ее может составлять от 0 (не-

возможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров).

Изменения психического состояния пациента со ЗНО в начале и в конце курса лечения анализировались с помощью шкалы депрессии Бека и шкалы Гамильтона, шкалы самооценки депрессии Уэйкфилда, опросника Спилбергера – Ханина для определения степени выраженности личностной тревожности (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ).

Все пациенты со ЗНО, принимавшие участие в исследовании, получали соответствующее медикаментозное лечение: ненаркотические и наркотические анальгетики, снотворные лекарственные средства, антидепрессанты, ингибиторы протонной помпы, а также лекарственные средства по сопутствующим соматическим заболеваниям. У всех пациентов до включения в исследование было получено информированное согласие, форма которого была одобрена этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Обезличенную информацию о пациентах заносили в электронную базу данных, после чего проводили ее статистическую обработку с помощью программы «Statistica», 12.0. Для анализа количественных данных на первом этапе была определена нормальность распределения количественных показателей с использованием теста Шапиро – Уилка. Так как распределение данных большинства изученных параметров не соответствовало закону нормального распределения, данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ; UQ), где LQ — 25-й процентиль, UQ — 75-й процентиль. Для оценки различий между выборками, распределение которых отличалось от нормального или тип распределения которых был неизвестен, применяли методы непараметрической статистики. Для проверки гипотезы о различии независимых выборок был использован критерий Манна – Уитни, U-тест, а при оценке зависимых показателей — Wilcoxon test. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. При проведении мультигрупповых сравнений был дополнительно использован метод Краскела – Уолиса, позволяющий исключить необходимость post hoc анализа и оценить достоверность полученных различий.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование установило, что в начале лечения по степени выраженности ХБС согласно данным ВАШ основная группа и группа сравнения между собой не различались ($p = 0,3$) (таблица 1). Так, в основной группе до лечения

умеренную постоянную боль испытывали 24 пациента (80 %), умеренную непостоянную — 1 пациент (3,3 %) и сильную постоянную — 5 человек (16,7 %). В группе сравнения сильную постоянную боль у себя определяли также 5 человек (16,7 %), а 25 пациентов (80,3 %) испытывали умеренную постоянную. После проведенного курса лечения с дополнительным использованием КВЧ-терапии в основной группе сильная боль уже не регистрировалась, у 25 пациентов (83,3 %) определялась слабая боль и 5 человек (16,7 %) испытывали умеренную непостоянную. В группе сравнения у 2 пациентов (6,7 %) на 14-й день все еще сохранялась сильная, но уже непостоянная боль, 11 пациентов (36,7 %) оценивали свою боль как

слабую и 17 человек (56,7 %) — как умеренную. В то же время результат оценки невропатического компонента боли по шкале DN4 уже в начале лечения не превышал 4 баллов, что свидетельствовало об отсутствии его вклада в паттерн ХБС у пациентов со ЗНО и указывало на патогенетические особенности ХБС онкологического генеза. Различий в основной группе и группе сравнения выявлено не было ($p = 0,43$).

До курса лечения были выявлены пациенты, у которых боль носила невропатический характер (балл по шкале DN4 более 4): 7 человек (23,3 %) основной группы и 8 человек (26,7 %) группы сравнения.

Таблица 1. Характеристики ХБС у пациентов обследованных групп, Me (LQ; UQ)

Table 1. Characteristics of CPS in patients of the main and comparison groups, Me (LQ; UQ)

Опросник	Основная группа		Группа сравнения	
	день обследования			
	2-й	14-й	2-й	14-й
ВАШ	6,0 (4,0; 8,0)	3,0 (2,0; 4,0) ^{*Δ}	6,0 (5,0; 8,0)	5,0 (4,0; 7,0) ^{*Δ}
DN4	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0) ^{*Δ}	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0) ^Δ

* $p < 0,05$ при сравнении внутригрупповых различий;

Δ $p < 0,05$ при сравнении межгрупповых различий

По завершении курса лечения в группе с использованием ЭМИ КВЧ ХБС согласно шкале ВАШ существенно уменьшился ($p = 0,00002$) и был ниже такового у пациентов группы сравнения ($p = 0,005$). Степень выраженности невропатического компонента боли существенных изменений не претерпела.

Тревога и депрессия в той или иной степени выраженности закономерно часто возникают у пациентов со ЗНО, отягощая при этом течение заболевания и значительно ухудшая качество жизни. В таблице 2 представлены значения опросников в основной и группе сравнения, которые

были установлены при клинической оценке степени выраженности депрессии.

Из представленных данных следует, что у пациентов со ЗНО обеих групп был выявлен депрессивный синдром при поступлении в больницу организацию здравоохранения: у 27 человек (90 %) основной группы и у 26 человек (86,7 %) группы сравнения. Этот синдром сохранялся к завершению проводимого лечения у 22 человек (73,3 %) основной группы и 25 человек (83,3 %) группы сравнения. При этом до проведения лечения степень его выраженности существенных различий в группах не имела.

Таблица 2. Характеристики депрессивного синдрома у пациентов обследованных групп, Me (LQ; UQ)

Table 2. Characteristics of depressive syndrome in in patients of the main and comparison groups, Me (LQ; UQ)

Опросник	Основная группа		Группа сравнения	
	день обследования			
	2-й	14-й	2-й	14-й
Уэйкфилда	20,0 (17,0; 24,0)	18,0(15,0; 20,0) ^{*Δ}	22,5(19,0; 26,0)	22,5 (18,0; 25) ^Δ
Бека	13,5 (11,0; 17,0)	8,5 (7,0; 11,0) ^{*Δ}	13,0 (10,0; 18,0)	13,0 (10,0; 16,0) ^Δ
Гамильтона	16,0 (14,0; 18,0)	13,0 (10,0; 14,0) ^{*Δ}	16,5 (13,0; 20,0)	16,0 (12,0; 20,0) ^Δ

* $p < 0,05$ при сравнении внутригрупповых различий;

Δ $p < 0,05$ при сравнении межгрупповых различий

После проведенного лечения с дополнительным применением 10-дневного курса КВЧ-терапии в основной группе выраженность депрессии уменьшилась по результатам всех опросников ($p < 0,05$), а в группе сравнения уровень депрессии остался прежним ($p > 0,05$). Таким образом, перед выпиской пациентов из больницы организации были зарегистрированы различные значения по опросникам Уэйкфилда ($p = 0,0004$), Бека ($p = 0,00007$), тесту Гамильтона ($p = 0,0001$). Указанные изменения, произошедшие только

в группе пациентов со ЗНО с дополнительным применением ЭМИ КВЧ, могут указывать на терапевтический потенциал дополнительного воздействия данного преформированного физического фактора.

Уровень ЛТ и РТ в изучаемых группах был ожидаемо высоким как на 2-й день пребывания в стационаре, так и на 14-й день (таблица 3) и при поступлении в больницу организацию отличий не имел ($p > 0,5$).

Таблица 3. Уровни ЛТ и РТ у пациентов обследованных групп, Me (LQ; UQ)

Table 3. Levels of personal and reactive anxieties in patients of the examined groups, Me (LQ; UQ)

Характеристика тревожности	Основная группа		Группа сравнения	
	день обследования			
	2-й	14-й	2-й	14-й
РТ	40,5 (33,0; 45,0)	31,0 (28,0; 34,0)* ^Δ	37,0(35,0; 45,0)	37,0 (33,0; 41,0) ^Δ
ЛТ	51,0 (48,0; 56,0)	48,0 (45,0; 51,0)*	50,0 (44,0; 53,0)	49,0 (47,0; 54,0) ^Δ

* $p < 0,05$ при сравнении внутригрупповых различий;

^Δ $p < 0,05$ при сравнении межгрупповых различий

При оценке динамики исследуемых параметров обращает на себя внимание тот факт, что уровень РТ в группе пациентов со ЗНО с применением КВЧ-терапии существенно снизился ($p = 0,00002$), в то время как выраженность РТ в группе сравнения не изменилась ($p > 0,05$). Так, до лечения в основной групп она наблюдалась у 28 человек (93,3 %), после лечения — у 21 человека (70 %); до лечения в группа сравнения РТ была у 29 человек (96,7 %), после лечения — у 28 пациентов (93,3 %). Следует отметить, что уровень РТ является динамичным показателем и отражает ситуационно обусловленную реакцию пациента на возникшую проблему. Его снижение даже за такой короткий период подтверждает высокий терапевтический потенциал предложенного метода и предполагает дальнейшее изучение его патогенетического воздействия. В то же время ЛТ в обеих группах пациентов со ЗНО была высокой и до курса лечения, и после его завершения. До лечения в основной группе ЛТ отмечали 29 человек (96,7 %), в группе сравнения — 28 человек (93,3 %); после лечения в основной группе их стало 28 человек (93,3 %), а в группе сравнения количество таких пациентов осталось прежним — 28 человек (93,3 %). Это можно объяснить более ригидными личностными характеристиками человека в рамках теоретической концепции личной беспомощности при

наличии тяжелого, потенциально инвалидизирующего заболевания [20].

Одним из ведущих параметров, отражающих качество жизни человека, является способность к самостоятельному передвижению, ограничение которой или ее полную утрату пациент воспринимает наиболее болезненно. Согласно шкале Ривермид, у пациентов основной группы в начале проводимого лечения индекс составил 8,0 (5,0; 12,0) баллов, а по завершении лечения с использованием КВЧ-терапии индекс равнялся 11,0 (6,0; 13,0) баллам, $p = 0,001$. В то же время в группе сравнения при поступлении индекс мобильности Ривермид определялся как 9,0 (6,0; 12,0) баллов и после курса лечения остался на том же уровне — 9,0 (5,0; 13,0) баллов, $p = 0,5$.

По завершении лечения способность к самостоятельному передвижению у пациентов, которые дополнительно получали КВЧ-терапию, была выше, чем у пациентов, к которым не применялся данный метод ($p < 0,05$).

Для уточнения влияния КВЧ-терапии в выделенных клинических группах пациентов со ЗНО основной группы проведен анализ изменения вышеуказанных параметров с дополнительным применением метода Краскела – Уолиса.

Сравнение динамики показателей во II и IV группах с дополнительным использованием КВЧ-терапии показывает результативность его применения в обеих клинических группах ЗНО (таблица 4).

Таблица 4. Динамика показателей у пациентов II и IV клинических групп после проведения ЭМИ КВЧ, Me (LQ; UQ)

Table 4. Dynamics of indicators in patients of II and IV clinical groups after EHF therapy, Me (LQ;UQ)

Показатель	II клиническая группа		IV клиническая группа	
	день обследования			
	2-й	14-й	2-й	14-й
ВАШ	6,0 (6,0; 7,0)	3,0 (2,0; 4,0)*	6,0 (4,0; 8,0)	4,0 (2,0; 6,0)*
DN4	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)*	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 3,0)*
Уэйкфилда	19,0 (17,0; 23,0)	17,0 (15,0; 19,0)*	21,0 (18,0; 24,0)	18,0 (16,0; 20,0)*
Бека	13,0 (11,0; 16,0)	8,0 (7,0; 9,0)*	14,5 (12,0; 17,0)	9,5 (8,0; 11,0)*
Гамильтона	15,0 (14,0; 17,0)	12,0 (10,0; 13,0)*	16,0 (13,0; 18,0)	13,0 (11,0; 14,0)*
РТ	37,5 (33,0; 41,0)	30,0 (28,0; 33,0)*	41,0 (36,0; 45,0)	32,0 (29,0; 35,0)*
ЛТ	51,0 (48,0; 55,0)	47,0 (45,0; 52,0)*	52,0 (49,0; 56,0)	48,0 (45,0; 51,0)*
Индекс мобильности Ривермид	9,0 (6,0; 12,0)	11,0 (8,0; 13,0)*	7,0 (5,0; 9,0)	10,0 (6,0; 12,0)*

* $p < 0,05$ при сравнении внутригрупповых различий

При этом по уровню выраженности ХБС на момент первого тестирования, согласно результатам опросника ВАШ, II и IV клинические группы были соотносимы между собой ($p = 0,45$). Обе группы показали положительную динамику по снижению выраженности ХБС под воздействием КВЧ-терапии. Однако во II клинической группе КВЧ привело к большему снижению балла. Не отмечено изменений в различных группах компонента невропатической боли.

Аналогичные межгрупповым изменения были зарегистрированы для шкал депрессии Уэйкфилда и внутри групп (ЗНО II, $p = 0,00006$ и ЗНО IV, $p = 0,00008$), Гамильтона (ЗНО II, $p = 0,0001$ и ЗНО IV, $p = 0,009$). Отмечено снижение РТ (ЗНО II, $p = 0,00006$ и ЗНО IV, $p = 0,00003$). В обеих клинических подгруппах увеличился индекс мобильности, что свидетельствовало об улучшении способности к самостоятельному передвижению (ЗНО II, $p = 0,002$ и ЗНО IV, $p = 0,0009$).

Таким образом, было продемонстрировано, что эффекты от дополнительного применения КВЧ-терапии у пациентов со ЗНО имеют место как во II, так и в IV клинической группе.

Заключение

Согласно результатам проведенных исследований на пилотной группе пациентов со ЗНО, страдающих ХБС, нами был продемонстрирован дополнительный анальгетический эффект при включении в схему лечения КВЧ-терапии, который реализовался за счет многофакторного саногенетического механизма. О последнем свидетельствует выявленное снижение депрессии и РТ. Резльтирующим параметром, объективно характеризующим степень изменения качества жизни, являлось улучшение такой категория жизнедеятельности, как способность к самостоятельному передвижению.

Таким образом, дополнительное применение КВЧ по вышеописанной методике в условиях отделения паллиативной медицинской помощи способствует повышению качества жизни пациента со ЗНО за счет уменьшения ХБС, улучшения психологического состояния и улучшения способности к самостоятельному передвижению.

Список литературы

1. Яхно НН, Кукушкин МП, Чурюканов МД, Давыдов ОС, Бахтадзе МА. Новое определение боли Международной ассоциацией по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2020;18(4):5-7.
2. Лихачев СА, Усова НН, Литвинов ГЕ. Хронический болевой синдром у пациентов с онкологической болью: спорный вопрос использования amitriptilina. *Неврология и Нейрохирургия. Восточная Европа*. 2020;20(1):53-61.
3. Смычек ВБ, Литвинов ГЕ, Галиновская НВ, Керезь ЕВ. Характеристика болевого синдрома, испытываемого пациентами со злокачественными новообразованиями II и IV клинических групп отделения паллиативной помощи, в зависимости от очага первичного поражения. *Актуальные вопросы меди-*

цинской экспертизы и реабилитации: сборник материалов под ред. В. Б. Смычка. 2020;112-114.

4. Любов ЕБ, Магурдумова ЛГ. Суицидальное поведение и рак. Часть I. Эпидемиология и факторы риска. *Суицидология*. 2015;6(4):3-21.

5. Прохорченко АВ, Ральченко СА, Мойсиев АА, Хисматуллина АБ. Нарушение сна при различных типах гастралгии у больных распространенным раком желудка. *Академический журнал Западной Сибири*. 2014;10(4):51-53.

6. Латышева ВЯ, Смычек ВБ, Галиновская НВ, Барбарович АС. Медицинская реабилитация: учебное пособие. Минск, РБ: Вышэйшая школа; 2020. 351 с.

7. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy caused by peripheral neuropathy: what do we know about the mechanisms? *Neurosci Lett*. 2015;596:90-107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014>
8. Tivari P, Koriddi M, Salani R, Povoski SP. Tivari P, Koriddi M, Salani R, Povoski SP. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: a review of diagnostic modalities and management options. *World J Surg Oncol*. 2013;11:237. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-237>
9. Литвинов ГЕ, Усова НН, Ксензов НЛ. Эффективность паллиативной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями II и IV клинических групп. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;63(1):50-58. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-1-9>
10. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.08.11 №789 «Об утверждении некоторых клинических протоколов ранней медицинской реабилитации пациентов после хирургического (комбинированного) лечения новообразований в стационарных условиях».
11. Грушина ТИ. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. Москва, РФ: ГЭОТАР–Медиа; 2006. 240 с.
12. Истомина ИЕ. Крайне высокочастотная терапия в клинической практике. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012;(2):47-52.
13. Медведев ДС, Щуров АГ, Чурганов ОА. Роль и значение крайне высокочастотной терапии в современных программах медицинской реабилитации. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(5):49.
14. Плетнев СД. Применение электромагнитного излучения миллиметрового диапазона при лечении онкологических больных. В сб.: Миллиметровые волны в медицине. Москва, РФ: ИРЭ АН СССР. 1991;76-81.
15. Смычек ВБ, Литвинов ГЕ, Май ЕА, Шпанькова НС, Галиновская НВ. Применение электромагнитного излучения крайне высокой частоты в реабилитации пациентов с онкологической патологией в условиях отделения паллиативной помощи. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;60(2):27-31. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2019-16-2-5>
16. Теппоне МВ, Авакян РС. Крайне высокочастотная (КВЧ) – терапия в онкологии. *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. 2003;29(1):3-19.
17. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.11.2019 №1314 «Об организации оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению».
18. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.09.2022 №96 «Об утверждении клинического протокола «Фармакотерапия основных патологических синдромов (синдромов) при организации паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому».
19. Макарич АВ, Подолько ЛН, Гоголева ЛН, Мульцин СФ. Крайневысокочастотная терапия аппаратом «Прамень М14Т-3»: инструкция по применению. Гомель, РБ: ГомГМУ; 2002. 9 с.
20. Климова МО, Циринг ДА. Личностная беспомощность как фактор течения болезни при онкозаболеваниях (теоретический анализ). *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2020;30(1):362-366. DOI: <https://doi.org/10.26140/anip-2020-0901-0088>

References

1. Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MD, Davydov OS, Bakhtadze MA. A new definition of pain by the International Association for the Study of Pain. *Rossijskij zhurnal boli*. 2020;18(4):5-7. (in Russ.).
2. Likhachev SA, Usova NN, Litvinov GE. Chronic pain syndrome in patients with cancer pain: the controversial issue of the use of amitriptyline. *Nevrologiya i Neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2020;20(1):53-61. (in Russ.).
3. Smychek VB, Litvinov GE, Galinovskaya NV, Kerez EV. Characteristics of the pain syndrome experienced by patients with malignant neoplasms of the II and IV clinical groups of the palliative care department, depending on the focus of the primary lesion. *Aktual'nye voprosy medicinskoj ekspertizy i rehabilitacii: sbornik materialov pod red. V. B. Smychka*. 2020;112-114. (in Russ.).
4. Lyubov EB, Magurdumova LG. Suicidal behavior and cancer. Part I. Epidemiology and risk factors. *Suitsidologiya*. 2015;6(4):3-21. (in Russ.).
5. Prokhorchenko AV, Ralchenko SA, Moisev AA, Khismatullina AB. Sleep disturbance in various types of gastralgia in patients with advanced stomach cancer. *Akademicheskij Zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2014;10(4):51-53. (in Russ.).
6. Latysheva VYa, Smychek VB, Galinovskaya NV, Barbarovich AS. Medical rehabilitation: textbook. Minsk, RB: Vyshejschaya shkola; 2020. 351 p. (in Russ.).
7. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy caused by peripheral neuropathy: what do we know about the mechanisms? *Neurosci Lett*. 2015;596:90-107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014>
8. Tivari P, Koriddi M, Salani R, Povoski SP. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: a review of diagnostic modalities and management options. *World J Surg Oncol*. 2013;11:237. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-237>
9. Litvinov GE, Usova NN, Ksenzov NL, Voronina AP, Pukhovich OS. Effectiveness of Palliative Care in Patients with Malignant Neoplasms of II and IV Clinical Groups. *Health and Ecology Issues*. 2020;(1):50-58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-1-9>
10. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 04.08.11 No. 789 «On the approval of some clinical protocols for the early medical rehabilitation of patients after surgical (combined) treatment of neoplasms in inpatient conditions». (in Russ.).
11. Grushina TI. Rehabilitation in oncology: physiotherapy. Moscow, RF: GEOTAR–Media; 2006. 240 p. (in Russ.).
12. Istomina IE. Extremely high-frequency therapy in clinical practice. *Zhurnal Fizioterapiya, Balneologiya i Reabilitaciya*. 2012;(2):47-52. (in Russ.).
13. Medvedev DS, Shchurov AG, Churganov OA. The role and importance of extremely high-frequency therapy in modern medical rehabilitation programs. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(5):49. (in Russ.).
14. Pletnev SD. The use of electromagnetic radiation of the millimeter range in the treatment of cancer patients. To the collection: *Millimetrovye volny v medicine*. Moscow, RF: IRE AN SSSR. 1991;76-81. (in Russ.).
15. Smychek VB, Litvinov GE, Mai EA, Shpankova NS, Galinovskaya NV. Application of Extremely High Frequency Electromagnetic Radiation in the Rehabilitation of Patients with Oncologic Pathology in the Conditions of a Palliative Care Unit. *Health and Ecology Issues*. 2019;(2):27-31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2019-16-2-5>
16. Teppone MV, Avakyan RS. Extremely high-frequency (EHF) therapy in oncology. *Millimetrovye Volny v Biologii i Meditsine*. 2003;29(1):3-19. (in Russ.).
17. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 1314 dated 04.11.2019 «On the organization of palliative care for adults». (in Russ.).
18. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 96 dated 07.09.2022 «On approval of the clinical protocol «Pharmacotherapy of the main pathological symptoms (syndromes) in the organization of palliative care for patients (adults) in inpatient, outpatient and at home». (in Russ.).
19. Makarchik AV, Podolyako LN, Multsin SF. Extremely high-frequency therapy with the device «Pramen M14T-3»: instructions for use. Gomel, RB: GomSMU; 2002. 9 p. (in Russ.).
20. Klimova MO, Tsiring DA. Personal helplessness as a factor of the course of the disease in oncological diseases (theoretical analysis). *Azimut nauchnyh issledovanij: pedagogika*

Информация об авторах / Information about the authors

Литвинов Геннадий Евгеньевич, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии и ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4899-7159>

e-mail: litwinoffgen@yandex.ru

Смычек Василий Борисович, д.м.н., профессор, директор, ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3769-8249>

e-mail: svb@meir.by

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

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

e-mail: stroke.ynt@tut.by

Евseenко Наталья Александровна, врач-субординатор, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0120-2969>

e-mail: maksimovan271@mail.ru

Лалин Александр Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог (заведующий) отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Гомельская университетская клиника - областная госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/>

e-mail: aldoc70@mail.ru

Gennady E. Litvinov, Assistant Lecturer at the Department of Neurology and Neurosurgery with the courses of Medical Rehabilitation, Psychiatry and Faculty of Advanced Training and Retraining of Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4899-7159>

e-mail: litwinoffgen@yandex.ru

Vasily B. Smychek, Doctor of Medical Science, Professor, Director of National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3769-8249>

e-mail: svb@meir.by

Natalia V. Galinovskaya, Doctor of Medical Science, Professor, Dean of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Gomel State Medical University

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

e-mail: stroke.ynt@tut.by

Natalia A. Evseenko, Clinical Resident of Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0120-2969>

e-mail: maksimovan271@mail.ru

Alexander V. Lapin, anesthesiologist-resuscitator (head) of the department of anesthesiology and resuscitation of the ME «Gomel University Clinic - Regional Hospital for the Disabled of the Great Patriotic War»

ORCID: <https://orcid.org/>

e-mail: aldoc70@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Литвинов Геннадий Евгеньевич

e-mail: litwinoffgen@yandex.ru

Gennady E. Litvinov

e-mail: litwinoffgen@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 11.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 13.01.2023

Принята к публикации / Revised 20.02.2023

УДК 618.39-002-036-073:519.23

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-05>

Метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности

Л. В. Косцова

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Разработать метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности.

Материалы и методы. Сыворотка крови, цельная кровь, медицинская карта стационарного пациента (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07) 94 беременных. У обследованных пациентов оценивалась концентрация интерлейкина-6 с помощью иммуноферментного анализа. Уровень лейкоцитов и моноцитов определялся в цельной крови общеклиническими рутинными методами на гематологическом анализаторе. Для проведения статистического анализа использовался пакет программ «Statistica», 10.0 и язык программирования «R», версии 4.1.

Результаты. Разработанное уравнение логистической регрессии (чувствительность — 87,5 %, специфичность — 83,33 %, точность классификации — 86,17 %) путем определения линейного предиктора Z позволяет отнести беременную к группе высокого риска по развитию репродуктивной потери в I триместре ($Z > -0,4519$).

Заключение. Предложенный новый метод определения высокого риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности позволяет проводить соответствующие лечебные мероприятия, способствуя сохранению репродуктивного здоровья женщин, улучшению фертильности и увеличению рождаемости.

Ключевые слова: репродуктивная потеря, I триместр беременности, уравнение логистической регрессии

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовая поддержка отсутствует.

Для цитирования: Косцова ЛВ. Метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):41–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-05>

Method for determining the risk of developing reproductive loss in the 1st trimester of pregnancy

Liubou V. Kastsova

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To develop a method for determining the risk of reproductive loss in the 1st trimester of pregnancy.

Materials and methods. Blood serum, whole blood, medical records of an inpatient (form No. 003/-07), and exchange cards (form No. 113/-07) of 94 pregnant women. Interleukin-6 concentration was assessed in the examined patients by immune-enzyme analysis. The level of leukocytes and monocytes was determined in whole blood by general clinical routine methods on a hematology analyzer. Statistica 10.0 software package and “R” programming language, version 4.1, were used for statistical analysis.

Results. The developed logistic regression equation (sensitivity, 87.5%; specificity, 83.33%; classification accuracy, 86.17%) by determining the linear predictor Z makes it possible to assign a pregnant woman to the high risk group for the development of reproductive loss in the 1st trimester ($Z > -0.4519$).

Conclusion. The proposed new method for determining a high risk of developing reproductive loss in the 1st trimester of pregnancy makes it possible to carry out appropriate therapeutic measures to help preserve women’s reproductive health, improve fertility, and increase the birth rate.

Keywords: reproductive loss, I trimester of pregnancy, logistic regression equation

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kastsova LV. Method for determining the risk of reproductive loss in the 1st trimester of pregnancy. Health and Ecology Issues. 2023;20(1):41–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-05>

Введение

В настоящее время репродуктивные потери представляют собой медицинскую и социальную проблему, особо актуальную при современном снижении естественного прироста населения [1, 2].

Следует подчеркнуть, что самопроизвольное прерывание беременности является одним из самых распространенных осложнений. Вместе с этим важно отметить значимость первого триместра гестации, так как нарушение течения беременности и механизмов регуляции в сроках до 12 недель рассматривается как отправная точка дальнейшего неблагоприятного исхода, поэтому ранние сроки беременности находятся в центре внимания научного общества во всем мире [3, 4].

По данным литературных источников, в структуре невынашивания частота привычного выкидыша составляет от 5 до 20 %, при этом необходимо отметить, что 75–80 % потерь происходит в I триместре беременности [5].

Известно, что к ранним репродуктивным потерям относятся все случаи самопроизвольного прерывания беременности в сроках до 12 недель [6]. При этом в последнее время все репродуктивные потери объединяют в синдром потери плода. Неразвивающаяся беременность (НБ) и самопроизвольный выкидыш (СВ) являются составной частью этого синдрома и представляют собой варианты невынашивания беременности [6].

Важно отметить, что НБ является одним из вариантов выкидыша, однако в отличие от самопроизвольного прерывания беременности при этом не наблюдается спонтанное опорожнение полости матки. Рабочей группой Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European society of human reproduction and embryology, ESHRE) в 2020 г. было отмечено, что говорить о выкидыше целесообразно только при локализации эмбриона (плода) в полости матки [7].

Для оценки течения беременности в I триместре большое прогностическое значение имеет динамическое определение хорионического гонадотропина (ХГ). Для ранних репродуктивных потерь характерно снижение концентрации данного гормона в крови [8].

Кроме того, информативным методом диагностики невынашивания беременности ранних сроков задолго до возникновения клинических симптомов являются данные ультразвукового исследования [8].

Высокая частота невынашивания беременности, отсутствие тенденции к снижению, а также патогенетических маркеров ранней диагностики и прогнозирования репродуктивных потерь в I триместре гестации определили выбор темы и цели исследования.

Разработка высокоинформативных методов определения высокого риска развития репродуктивной потери в I триместре гестации имеет

практическое значение, так как позволит своевременно проводить ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование уровня ХГ в крови у данной категории пациенток, а также проводить соответствующие лечебные мероприятия, что будет способствовать сохранению репродуктивного здоровья женщин, улучшению фертильности и увеличению рождаемости.

Цель исследования

Разработать метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности.

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования являлась сыворотка крови, цельная кровь, медицинские карты стационарных пациентов (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07) 94 беременных в возрасте 18–40 лет. Все обследованные женщины были разделены на две группы. Основную группу составили 64 беременных с угрозой невынашивания на ранних сроках с последующим подтверждением диагноза «Погибшее плодное яйцо и непустырный занос» (О 02.0), «Самопроизвольный аборт» (О 03) до инструментального и медикаментозного опорожнения полости матки.

Критерии включения: срок беременности 6–12 недель, одноплодная беременность, первичный эпизод невынашивания беременности, отсутствие анатомической, а также тяжелой соматической и гинекологической патологии, наличие информированного согласия на участие в проводимом исследовании. Группа контроля состояла из 30 женщин с нормально протекающей беременностью, наблюдавшихся по поводу беременности в женской консультации.

У обследованных беременных проводился забор крови из локтевой вены натощак в утренние часы для оценки концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), лейкоцитов, моноцитов.

Количественное определение уровня ИЛ-6 в сыворотке проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human IL-6 (Interleukin 6) ELISA Kit cat. № EH0201 (Китайская Народная Республика) с построением калибровочной кривой на иммуноферментном анализаторе «SUNRISE TECAN» при длине волны 450 нм.

Уровень лейкоцитов и моноцитов определялся в цельной крови общеклиническими рутинными методами на гематологическом анализаторе «Sysmex XN-350» (Япония).

Для проведения статистического анализа использовался пакет программ «Statistica», 10.0 и язык программирования «R», версии 4.1 [9]. Описательные статистики численных показателей представлены в виде медианы (Me),

Q_1 , Q_3 — первый и третий квартили. Сравнение уровней показателя между двумя независимыми группами выполнялось при помощи критерия Манна – Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Номинативные показатели в различных группах анализировались путем построения таблиц сопряженности с вычислением абсолютных и относительных частот встречаемости градаций признака в каждой группе.

Доверительные интервалы для процентов встречаемости бинарных признаков находили при помощи метода Вильсона, для мультиномиальных признаков использовался метод Гудмана. Сравнение распределений частот встречаемости градаций номинального показателя между группами выполнялось при помощи критерия однородности χ^2 -Пирсона, в случае невозможности его использования применялся точный критерий Фишера, адаптированный для таблиц произвольной размерности. Парные апостериорные сравнения распределений номинальных признаков выполнялись при помощи этих же критериев с использованием поправки Холма – Бонферрони. Кроме того, было разработано уравнение бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования было установлено, что средний возраст женщин основной группы составил 28 (25; 34) лет, женщин группы контроля — 28 (25; 30) лет. Различия по возрасту между группами не выявлены ($p = 0,44$, $U = 1055,5$).

Сроки беременности в обеих группах были сопоставимы: 9,9 (8,7; 11,1) и 10,6 (9,9; 11,4) недели соответственно в основной и контрольной группах ($p = 0,18$, $U = 793,0$).

При проведении анализа репродуктивной функции было отмечено, что среднее количество беременностей не имело значимых различий и составило 1 (1; 2) в двух группах ($p = 0,740$, $U = 998,0$). При этом данная беременность была первой у 32 (50 (38,1; 61,9) %) женщин основной группы и у 16 (53,33 (36,14; 69,77) %) женщин — в группе контроля ($\chi^2 = 0,006$, $df = 1$, $p = 0,9362$).

У 51,56 (39,58; 63,37) % женщин основной группы и у 53,33 (36,14; 69,77) % женщин контрольной группы отмечалось отсутствие родов в анамнезе ($\chi^2 = 0,001$, $df = 1$, $p = 1,0000$). При этом 30 (46,88 (35,18; 58,93) %) женщин основной группы и 12 (40 (24,59; 57,68) %) контрольной группы рожали 1–2 раза ($\chi^2 = 0,162$, $df = 1$, $p = 0,6874$), с тремя и более родами в анамнезе в основной группе была 1 (1,56 (0,28; 8,33) %) женщина и 2 (6,67 (1,85; 21,32) %) женщины — из группы контроля ($p = 0,2380$).

По данным исследования, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови беременных имел статистически значимые отличия между двумя группами. Так, у женщин с угрозой невынашивания ИЛ-6 составил 0,774 (0,426; 1,58) пг/мл, что было достоверно выше, чем у женщин с физиологической беременностью: 0,25 (0,226; 0,795) пг/мл ($p = 0,001$, $U = 1368,5$).

При определении уровня лейкоцитов выявлено, что у женщин с физиологической беременностью он составил 6,4 (5,6; 7,2) $\times 10^9$ /л, у беременных с угрозой невынашивания — 8,7 (7,47; 10,46) $\times 10^9$ /л. Необходимо подчеркнуть наличие достоверных различий в концентрации данного показателя между основной группой и группой контроля ($p = 0,001$, $U = 1650,5$). Кроме того, количество моноцитов в основной группе достоверно превышало ($p = 0,001$, $U = 1494,5$) их уровень в группе контроля и составило 6 (5; 7) % и 4 (3; 4) % соответственно.

Учитывая полученные результаты, можно полагать, что сдвиг в сторону провоспалительного цитокина ИЛ-6, который выполняет важнейшую роль в запуске воспаления, а также тенденция к увеличению количества лейкоцитов и моноцитов в общеклиническом анализе крови у женщин с угрозой невынашивания в ранних сроках могут свидетельствовать о формировании провоспалительного каскада и являться триггером, запускающим механизмы прерывания гестации.

Имеющиеся результаты измерений показателей в обеих группах общим объемом у 94 беременных позволили построить уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи. В таблице 1 представлены оценки параметров модели.

Таблица 1. Оценки коэффициентов регрессионной модели
Table 1. Estimates of regression model coefficients

Переменная	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка коэффициента	z-значение	p
Своб. член	-12,7628	2,4971	-5,1111	0
X1	-1,1792	0,6069	-1,9428	0,05
X2	0,8053	0,2763	2,9149	0,0036
X3	1,266	0,2778	4,5575	0
X4	0,6962	0,1791	3,8876	0,0001

Примечание. X1 — первобеременные; X2 — ИЛ-6 пг/мл; X3 — количество лейкоцитов $\times 10^9$ /л; X4 — моноциты, %

Линейный предиктор Z уравнения логистической регрессии согласно данной модели будет иметь вид:

$$Z = -12,7628 - 1,1792 \times X_1 + 0,8053 \times X_2 + 1,266 \times X_3 + 0,6962 \times X_4,$$

где Z — линейный предиктор;

X_1 — первобеременные (если первобеременная, подставляем в регрессионное уравнение 1, если повторнобеременная, то подставляем 0);

X_2 — ИЛ-6 пг/мл;

X_3 — количество лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$;

X_4 — моноциты, %.

Вероятность развития репродуктивной потери в I триместре беременности определяется по формуле:

$$P = 1/[1 + e^{-Z}],$$

где $e \approx 2,7182$.

Так как предполагалась бинарная классификация пациентов, то необходимо было выбрать порог отсечения по данной вероятности, превышение которого позволило бы отнести беременную к группе высокого риска по развитию репродуктивной потери в I триместре беременности. Для выбора порога отсечения был выполнен ROC-анализ. На рисунке 1 приведена ROC-кривая модели.

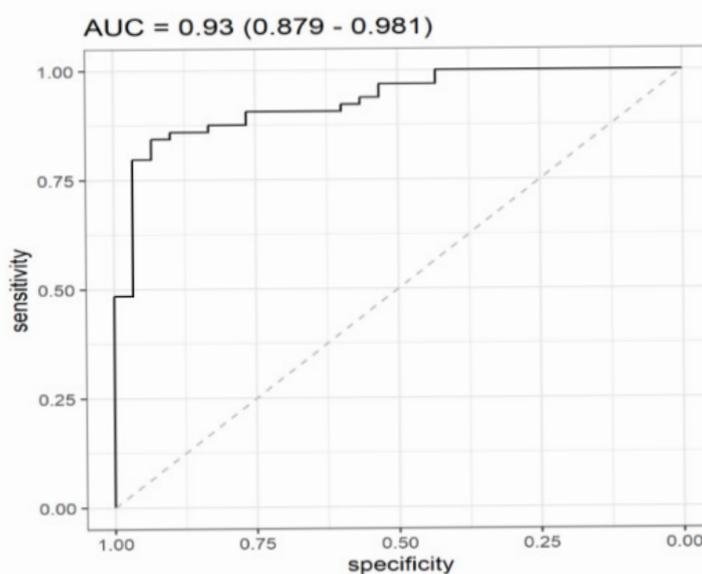


Рисунок 1. ROC-кривая модели
Figure 1. ROC curve of the model

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,93 (0,879–0,981), что свидетельствует о хорошей предсказательной способности построенной модели. По результатам ROC-анализа в качестве порога отсечения была выбрана вероятность $p_0 = 0,3889$. При данном пороге отсечения чувствительность равна $Se = 87,5\%$, специфичность $Sp = 83,33\%$, точность $Acc = 86,17\%$; прогностические значимости: положительная (PPV) и отрицательная (NPV) равны, соответственно, 91,8 и 75,76 %. В таблице 2 представлена матрица ошибок модели.

Для упрощения классификации в практической деятельности можно использовать порог отсечения по линейному предиктору $Z_0 = -0,4519$, который является решением уравнения $P_0 = 1/[1 + e^{-Z_0}]$. Превышение линейным предиктором Z для данной пациентки порогового

значения Z_0 позволяет отнести беременную к группе высокого риска по развитию репродуктивной потери в I триместре гестации.

Таблица 2. Матрица ошибок модели
Table 2. Matrix of model errors

Действительное значение	Предсказанное значение	
	патологии нет	патология есть
Патологии нет	25	5
Патология есть	8	56

На рисунке 2 представлена схема бинарной классификации моделью (сигмоидная функция), также указаны порог отсечения по линейному предиктору $Z_0 = LP_0 = -0,4519$ и соответствующая пороговая вероятность $p_0 = 0,3889$.

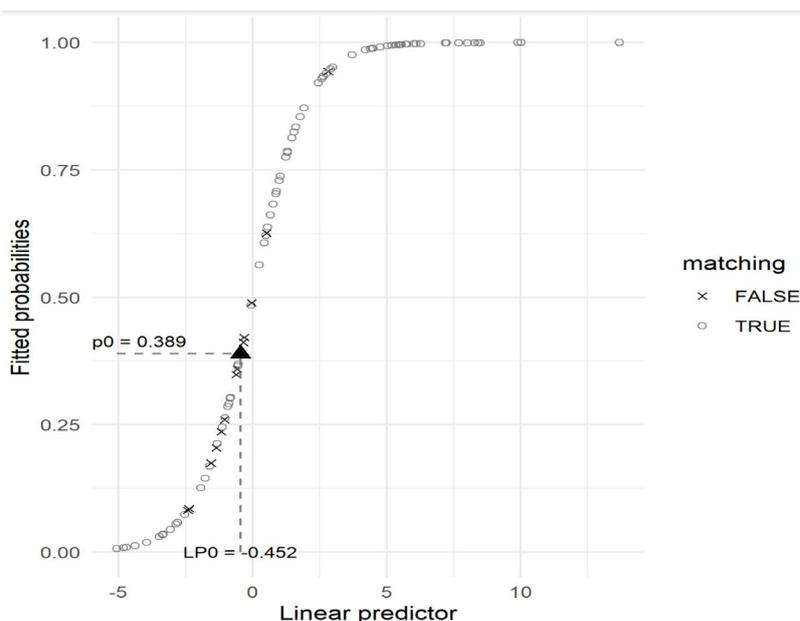


Рисунок 2. Схема бинарной классификации моделью
Figure 2. Binary classification scheme by the model

Примечание. x FALSE — неверно классифицированные моделью пациентки;
TRUE — правильно отнесенные к соответствующему классу

С точки зрения математических допущений полученная модель является адекватной, поскольку, как было указано выше, оценки коэффициентов являются статистически значимыми; остаточный девианс модели равен 80,9, в то время как для нуль-модели он составляет 171,77; значение информационного критерия Акаике равно 90,9, для нуль-модели — 119,73; также

была выполнена кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность составила 82,3 %.

Отношение шансов (ОШ) для независимых переменных в модели, а также 95 % доверительные интервалы (ДИ) для каждого ОШ приведены в таблице 3.

Таблица 3. ОШ (с 95 % ДИ) для независимых переменных в модели

Table 3. Odds ratio (with 95% confidence intervals) for independent variables in the model

Переменная	ОШ	Нижняя граница 95 % ДИ для ОШ	Верхняя граница 95 % ДИ для ОШ	р-значение оценки коэффициента
X1	0,3075	0,0866	0,9622	0,05
X2	2,2373	1,3123	3,9516	0,004
X3	3,5465	2,2078	6,6189	0,0001
X4	2,0061	1,4567	2,9715	0,0001

Примечание. X1 — первобеременные; X2 — ИЛ-6 пг/мл; X3 — количество лейкоцитов $\times 10^9/л$; X4 — моноциты, %

Таким образом, на основании полученного регрессионного уравнения:

$$Z = -12,7628 - 1,1792 \times X1 + 0,8053 \times X2 + 1,266 \times X3 + 0,6962 \times X4,$$

где Z — линейный предиктор;

X1 — первобеременные (если первобеременная, подставляем в регрессионное уравнение 1, если повторобеременная, то подставляем 0);

X2 — ИЛ-6 пг/мл;

X3 — количество лейкоцитов $\times 10^9/л$;

X4 — моноциты, %.

При значении Z более $-0,4519$ у беременной определяется высокий риск развития репродуктивной потери в I триместре. В случае, если Z равен $-0,4519$ или менее, у беременной риск развития репродуктивной потери в I триместре — низкий.

Применение нового разработанного метода определения высокого риска развития репродуктивной потери в I триместре позволит своевременно проводить ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование уровня ХГ в крови у данной категории пациенток. При подтверждении диагноза «Угрожающий аборт» (О 20.0) проведение лечебно-профилактических мероприятий, согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (2018), сможет способствовать пролонгированию гестации, внести значительный вклад в сохранение и укрепление репродуктивного здоровья женщин, улучшая демографическую ситуацию в Республике Беларусь.

Ранняя постановка диагноза «Погибшее плодное яйцо и непузырный занос» (О 02.0) име-

ет большое практическое значение, поскольку способствует уменьшению риска возникновения осложнений, связанных с длительным пребыванием погибшего плодного яйца в полости матки.

Заключение

Предложенный новый метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре гестации отвечает таким требованиям, как высокая чувствительность (87,5 %), специфичность (83,33 %) и точность (86,17 %). Кросс-валидация метода составляет 82,3 %.

Применение разработанного метода позволяет проводить соответствующие лечебные мероприятия, способствуя сохранению репродуктивного здоровья женщин, улучшению фертильности и увеличению рождаемости.

Список литературы

1. Волков ВГ, Чурсина ОВ. Роль комплексной оценки шейки матки в I триместре беременности для прогнозирования преждевременных родов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(2):174-181. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.094>
2. Ордянец ИМ, Молчанова ОК, Алеев ИА, Исмаилова А, Мухаммаджанова М. Прогнозирование ранних репродуктивных потерь: версии и контраверсии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):56-59. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-56-59>
3. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2021;4(4):CD013792. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013792.pub2>
4. Фролова НИ, Белокрыницкая ТЕ. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности. *Гинекология*. 2019;21(3):9-16. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.4.190523>
5. Доброхотова ЮЭ, Ганковская ЛВ, Бахарева ИВ, Сви-тич ОА, Малушенко СВ, Магомедова АМ. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;(7):5-10. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
6. Сидельникова ВМ. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Москва, 2013. с. 81-168.
7. Kirk E, Jakab A, Le Clef N, Ankum P. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. *Reprod Open*. 2020;(4):1-21. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa055>
8. Айламазян ЭК. Акушерство. Национальное руководство. Москва, 2019. 608 с.
9. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Electronic resource]. [date of access 2022 February 2]. Available from: <https://www.r-project.org/about.html>

References

1. Volkov VG, Chursina OV. A role of comprehensive cervix assessment in the first trimester of pregnancy for predicting preterm delivery. *Obstetrics, Gynecology, and Reproduction*. 2020;14(2):174-181. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.094>
2. Ordiyants IM, Molchanova OK, Aleev IA, Ismailova A, Mukhammadzhanova M. Prediction of early pregnancy loss: versions and contraversions. *Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education*. 2021;9(3):56-59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-56-59>
3. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2021;4(4):CD013792. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013792.pub2>
4. Frolova NI, Belokrinskaya TE. Epigenetic factors and molecular markers of the risk of early pregnancy losses. *Gynecology*. 2019;21(3):9-16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.4.190523>
5. Dobrohotova JuJu, Gankovskaja LV, Bahareva IV, Svitich OA, Malushenko SV, Magomedova AM. The role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(7):5-10. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
6. Sidelnikova VM. Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage. Moskva, 2013. p. 81-168. (In Russ.).
7. Kirk E, Jakab A, Le Clef N, Ankum P. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. *Hum Reprod Open*. 2020;(4):1-21. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa055>
8. Ajlamazjan JeK. Akusherstvo. Nacionalnoe rukovodstvo. Moskva, 2019. 608 p. (In Russ.).
9. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Electronic resource]. [date of access 2022 February 2]. Available from: <https://www.r-project.org/about.html>

Информация об авторе / Information about the author

Косцова Любовь Владимировна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-912X>
e-mail: kostsova94@mail.ru

Liubou V. Kastsova, Ph.D. student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-912X>
e-mail: kostsova94@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Косцова Любовь Владимировна
e-mail: kostsova94@mail.ru

Liubou V. Kastsova
e-mail: kostsova94@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 03.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 14.10.2022

Принята к публикации / Revised 20.02.2023



Внелегочный туберкулез: особенности диагностики

М. А. Юденко¹, И. В. Буйневич¹, Д. Ю. Рузанов²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить демографические, клинические характеристики и сопутствующую патологию пациентов с внелегочным туберкулезом (ВЛТБ) в г. Гомеле и Гомельской области за период 2017–2021 гг. Оценить информативность различных методик выявления микобактерии туберкулеза (МБТ) в нереспираторных образцах при диагностике ВЛТБ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение случаев заболевания внелегочным туберкулезом, зарегистрированных в период с 2017 по 2021 г. в Гомеле и Гомельской области (308 пациентов). Проанализированы результаты микроскопических, бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования нереспираторных и респираторных образцов, имеющих значение в диагностике внелегочных форм туберкулеза.

Результаты. Выявлены демографические и клинические особенности пациентов с ВЛТБ в г. Гомеле и Гомельской области за период 2017–2021 гг. Проанализирована сопутствующая патология у пациентов с ВЛТБ, изучены особенности диагностики ВЛТБ. Установлено, что ВЛТБ более подвержены лица мужского пола в возрасте от 31 до 50 лет и женщины в возрасте старше 60 лет. ВЛТБ чаще диагностируется у пациентов городской местности и при обращении пациентов в лечебные учреждения с жалобами неспецифического характера, за исключением туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ).

Заключение. В структуре клинических форм ВЛТБ преобладают поражения костей и суставов (62,7 %) и внутригрудных лимфатических узлов (19,5 %). ВИЧ-позитивные пациенты чаще встречаются в группе с ТВГЛУ. МБТ чаще всего удается обнаружить при следующих локализациях внелегочного процесса: внутригрудные и периферические лимфатические узлы, туберкулез плевры. Самым высокоинформативным методом исследования биологического нереспираторного материала для выявления МБТ при внелегочной локализации является молекулярно-генетическое исследование.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, диагностика внелегочного туберкулеза

Вклад авторов. Юденко М.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, создание базы данных, статистическая обработка; Буйневич И.В.: обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Рузанов Д.Ю.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Юденко МА, Буйневич ИВ, Рузанов ДЮ. Внелегочный туберкулез: особенности диагностики. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):48–55. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-06>

Extrapulmonary tuberculosis: diagnostic features

Marina A. Yudenko¹, Iryna V. Buinevich¹, Dmitry Yu. Rusanau²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Republican Research and Practical Centre for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To study demographic, clinical characteristics and concomitant pathology of patients with extrapulmonary tuberculosis (EPTB) in Gomel city and Gomel region for the period 2017-2021. To evaluate the informative value of different techniques for the detection of Mycobacterium tuberculosis (MBT) in non-respiratory samples in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis.

Materials and methods. A retrospective study of extrapulmonary tuberculosis cases registered from 2017 to 2021 in Gomel and Gomel region (308 patients) was carried out. The results of microscopic, bacteriological and molecular

genetic methods of non-respiratory and respiratory samples relevant in the diagnosis of extrapulmonary forms of tuberculosis were analyzed.

Results. Demographic and clinical characteristics of patients with EPTB in Gomel and Gomel region for the period 2017–2021 were revealed. Concomitant pathology in patients with EPTB was analyzed, the features of EPTB diagnostics were studied. It was determined that EPTB is more susceptible to males aged 31 to 50 years and to women aged over 60 years. EPTB is more frequently diagnosed in patients from urban areas and when patients come to medical institutions with nonspecific complaints, except for intrathoracic lymph node tuberculosis (ITLN).

Conclusion. In the structure of clinical forms of EPTB, lesions of bones and joints (62.7%) and intrathoracic lymph nodes (19.5%) predominate. HIV-positive patients are more common in the ITLN group. MBT is most often detected in the following localizations of extrapulmonary process: intrathoracic and peripheral lymph nodes, pleural tuberculosis. The most highly informative method of examination of biological nonrespiratory material for detection of MBT in extrapulmonary localization is molecular genetic study.

Keywords: *extrapulmonary tuberculosis, diagnosis of EPTB*

Author contributions. Yudenko M.A.: research concept and design, collecting material, statistical data processing; Buinevich I.V.: discussing data, reviewing publications on the topic of the article, editing, approving the manuscript for publication; Rusanau D.Yu.: checking critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. Study conducted without sponsorship.

For citation: Yudenko MA, Buinevich IV, Rusanau DYU. *Extrapulmonary tuberculosis: diagnostic features. Health and Ecology Issues. 2023;20(1):48–55. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-06>*

Введение

Туберкулез (ТБ) остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения и одной из самых смертоносных инфекций во всем мире [1].

Внелегочный туберкулез является важной составной частью большой проблемы туберкулеза. ВЛТБ — это туберкулез органов, отличных от легких (плевры, внутригрудных лимфатических узлов, верхних дыхательных путей, лимфатической системы, костей, суставов, мочеполовых органов, нервной системы, кожи, глаз, оболочек головного и спинного мозга).

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. из всех зарегистрированных случаев туберкулеза 15 % приходилось на ВЛТБ [1]. Частота выявления ВЛТБ варьирует в зависимости от географических, социальных и экономических параметров [2, 3]. В Республике Беларусь показатель заболеваемости в 2020 г. составил 4,2 на 100 тыс. населения, доля лиц с ВЛТБ среди впервые выявленных пациентов — 8,9 %, что значительно ниже среднего уровня в Европейском регионе [4, 5].

Внелегочный туберкулез представляет серьезную проблему современной клинической медицины в плане распознавания, так как требует тесного взаимодействия врачей различных специальностей, поскольку имеет многообразную клиническую симптоматику, стертую клиническую картину заболевания в начальных стадиях туберкулезного процесса, характеризуется схожестью с неспецифическими заболеваниями органов и систем внелегочной локализации [5–8].

Частично сложность и несвоевременность выявления ВЛТБ можно объяснить низкой ре-

зультативностью бактериологического и морфологического исследования нереспираторных образцов из-за их малобациллярной природы.

В целом, среди пациентов с ВЛТБ бактериологическое подтверждение имеется не более чем у 40 % от общего числа (что вообще характерно для ВЛТБ) [9].

Выявление возбудителя в исследуемом материале остается определяющим в диагностике туберкулеза. Способы быстрого выявления МБТ, в том числе молекулярно-генетическими методами, чрезвычайно важны для раннего установления диагноза и выбора правильного лечения. Одним из самых перспективных современных методов диагностики является молекулярно-генетический метод Xpert MTB/RIF, позволяющий в течение 2 ч выявить МБТ и определить устойчивость к рифампицину. Данный метод был разработан исключительно для исследования респираторных образцов (мокроты). Хотя использование Xpert MTB/RIF не рекомендуется для выявления МБТ в нереспираторных и резекционных образцах, этот тест используется ВОЗ для диагностики ВЛТБ с 2013 г. [10]. Xpert MTB/RIF прошел валидацию в нескольких исследованиях, где, однако, использовались слишком малые размеры выборки пациентов с ВЛТБ, что привело к большому разбросу чувствительности и специфичности данного метода [11].

Нужно отметить, что имеется очень мало работ, в которых были бы освещены возможности и пределы метода Xpert MTB/RIF, обобщены результаты применения Xpert MTB/RIF и проведено сравнение данного метода с другими методиками выявления МБТ при исследованиях нереспи-

раторных образцов (микроскопия мазка методом Циля – Нильсена, культивирование на среде Левенштейна Йенсена, посев на жидких питательных средах с использованием автоматизированной системы ВАСТЕК MGIT 960).

Цель исследования

Изучить демографические, клинические характеристики и сопутствующую патологию пациентов с внелегочным туберкулезом в г. Гомеле и Гомельской области за период 2017–2021 гг. Оценить эффективность различных методик выявления микобактерии туберкулеза в нереспираторных образцах при диагностике ВЛТБ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное изучение случаев заболевания внелегочным туберкулезом, зарегистрированных в период с 2017 по 2021 г. в Гомеле и Гомельской области. Проанализированы данные по 308 пациентам, при этом изучена структура клинических форм, результаты микроскопических, бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования нереспираторных и респираторных образцов, имеющих значение в диагностике внелегочных форм туберкулеза.

Индивидуальные данные о пациентах с ВЛТБ были собраны из учетных форм пациентов с впервые выявленным туберкулезом: 089/1-у, медицинских карт стационарных пациентов, государственного регистра «Туберкулез» в анкету исследования.

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета SPSS, версии 17.0 для Microsoft Windows с использованием методов описательной статистики. Для относительных значений определяли 95 % доверительный интервал (95 % ДИ min-max) методом Клоппера – Пирсона. Для оценки факторов риска развития ВЛТБ были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ min-max). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Демографические и клинические характеристики пациентов

Среди пациентов с заболеванием ВЛТБ мужчин было 167, что составило 54,22 % (95 % ДИ 48,5–59,9), женщин — 141, или 45,78 % (95 % ДИ 40,1–51,5). Частота встречаемости ВЛТБ не имеет статистически достоверных отличий в обеих группах ($p > 0,05$).

При изучении половозрастного состава пациентов установлено, что мужчины в возрасте от 31 до 40 (ОШ — 2,69; 95 % ДИ 1,30–5,58; $p < 0,01$) и от 41 до 50 лет (ОШ — 2,35; 95 % ДИ 1,16–4,79; $p < 0,01$) оказались подвержены более высокому риску развития ВЛТБ в сравнении с женщинами (таблица 1). В то же время доля женщин значительно выше в возрасте старше 60 лет (ОШ — 3,82; 95 % ДИ 2,38–6,14; $p < 0,01$).

Таблица 1. Распределение пациентов с ВЛТБ по возрасту и полу
Table 1. Distribution of patients with EPTB by age and sex

Возраст, лет	Мужчины		p	ОШ (95 % ДИ)	Женщины		P	ОШ (95 % ДИ)	Всего	
	абс.	%			абс.	%			абс.	%
До 18	2	0,65	—	—	1	0,32	—	—	3	0,97
18–30	10	3,25	—	—	4	1,30	—	—	14	4,55
31–40	31	10,06	< 0,01	2,69 (1,30–5,58)	11	3,57	—	—	42	13,64
41–50	30	9,74	< 0,01	2,35 (1,16–4,79)	12	3,90	—	—	42	13,64
51–60	39	12,66	—	—	21	6,82	—	—	60	19,48
Старше 60	55	17,86	—	—	92	29,87	< 0,01	3,82 (2,38–6,14)	147	47,73
Итого	167	54,22	—	—	141	45,78	—	—	308	100

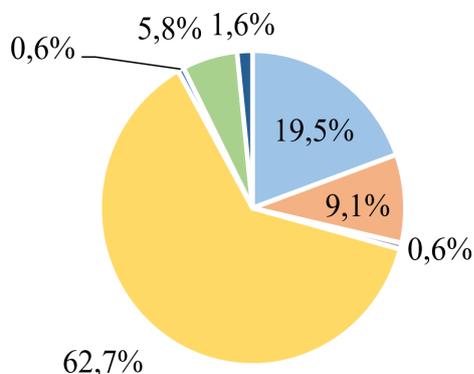
Среди пациентов, которым был выставлен диагноз ВЛТБ, количество городских жителей составило 213 человек (69,16 %; 95 % ДИ 63,7–74,3). Сельских жителей, у которых был выявлен ВЛТБ, насчитывалось 95 человек (30,84 %; 95 % ДИ 25,7–36,3). Таким образом, более высокому

рisku развития ВЛТБ подвержены городские жители ($p < 0,01$), что может быть связано с более высокой доступностью медицинской помощи в городе, нежели в сельской местности.

ВЛТБ впервые был диагностирован у 297 человек, что составило 96,43 %; рецидив

ВЛТБ был диагностирован у 11 человек, или 3,57 %. В клинической структуре пациентов с ВЛТБ (рисунок 1) преобладал туберкулез костей и суставов, который составлял более половины случаев (193 случая; 62,7 %; 95 % ДИ 55,2–69,7),

что значительно выше данных по странам Европейского региона, где доля данной патологии в среднем составляет около 9,0 % [12]. В регионах Российской Федерации на долю костно-суставного туберкулеза приходится около 30–40,0 % [6–8].



- Туберкулез внутригрудных л/у (ТВГЛУ)
- Туберкулез плевры (ТП)
- Туберкулез глаз (ТГ)
- Туберкулез костей и суставов (ТКС)
- Туберкулез нервной системы (ТНС)
- Туберкулез периферических л/у (ТПЛУ)
- Туберкулез мочеполовых органов (ТМПО)

Рисунок 1. Клиническая структура внелегочного туберкулеза
Figure 1. Clinical structure of extrapulmonary tuberculosis

ВИЧ-позитивные (или ВИЧ-инфицированные) пациенты в структуре заболеваемости ВЛТБ составили 11,04 %. Из анализа данных таблицы 2 видно, что количество ВИЧ-позитивных

пациентов превалирует в группе с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ОШ — 7,2; 95 % ДИ 3,39–15,3; $p < 0,01$).

Таблица 2. Спектр форм ВЛТБ при разном ВИЧ-статусе пациентов
Table 2. Spectrum of forms of EPTB in patients with different HIV status

Форма ВЛТБ	ВИЧ-позитивные		ВИЧ-негативные		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	19	6,17	41	13,31	60	19,5
Туберкулез плевры	2	0,65	26	8,44	28	9,1
Туберкулез периферических лимфатических узлов	3	0,97	15	4,87	18	5,8
Туберкулез костей и суставов	8	2,60	185	60,06	193	62,7
Туберкулез нервной системы	1	0,32	1	0,32	2	0,65
Туберкулез глаз	—	—	2	0,65	2	0,65
Туберкулез мочеполовых органов	1	0,32	4	1,30	5	1,6
Итого	34	11,04	274	88,96	308	100

Среди пациентов с ВЛТБ было выявлено 144 случая сопутствующей патологии (46,75 %; 95 % ДИ 41,1–52,5), без сопутствующей патологии — 164 случая (53,25 %; 95 % ДИ 47,5–58,9). Статистическая значимость отсутствует ($p > 0,05$). При анализе сопутствующей патологии в зависимости от локализации ВЛТБ (таблица 3) нами было выявлено, что у пациентов с туберкулезом костей и суставов наиболее часто встречаются патологии опорно-двигательного аппарата (ОШ — 89,7; 95 % ДИ 12,3–655,7; $p < 0,01$) и сахарный диабет (ОШ — 8,8; 95 % ДИ 2,05–37,8; $p < 0,01$).

Пациенты с туберкулезом костей и суставов более подвержены поражению грудного (34,2 %; 95 % ДИ 27,5–41,4) и поясничного (39,4 %; 95 % ДИ 32,4–46,7) отдела позвоночника. В локализации процесса поражения при ВЛТБ других закономерностей нами выявлено не было.

Большинство случаев ВЛТБ диагностировали при обращении пациентов в лечебные учреждения с жалобами неспецифического характера — 273 случая, что составило 88,64 %. При проведении периодических осмотров выявлено 35 случаев заболевания, что составило 11,36 %, из которых на долю внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) пришлось 83 %.

Диагноз ВЛТБ в 182 из 308 случаев (59 %; 95 % ДИ 53,4–66,5) был установлен на основании клинико-рентгенологических данных, гистологически диагноз был подтвержден в 19 из 308 случаев (6,3 %; 95 % ДИ 5,6–12,1), выделена МБТ — в 107 из 308 случаев (34,7 %; 95 % ДИ 27,3–38,0). Для сравнения: в странах Европейского региона диагноз ВЛТБ подтверждается обнаружением МБТ в 33,7 % случаев [12].

МБТ чаще всего удается обнаружить при следующих локализациях внелегочного туберкулеза: внутригрудные лимфатические узлы — 56 из 60 случаев (93,3 %; 95 % ДИ 83,8–98,1); туберкулез плевры — 23 из 28 (82,1 %; 95 % ДИ 87,6–1), реже всего — при костно-суставной локализации процесса: всего в 13 из 193 случаев (6,7 %; 95 % ДИ 7,7–17,3).

Таблица 3. Структура сопутствующей патологии при различных формах ВЛТБ
Table 3. The structure of comorbidity in various forms of EPTB

Форма ВЛТБ	Сопутствующая патология						Всех случаев
	заболевания желудочно-кишечного тракта	заболевания мочеполовой системы	заболевания опорно-двигательной системы	сахарный диабет	артериальная гипертензия	другие заболевания	
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	4 (6,67 %)	4 (6,67 %)	—	1 (1,67 %)	—	2 (3,33 %)	60
Туберкулез плевры	—	—	—	1 (3,57 %)	4 (14,29 %)	—	28
Туберкулез периферических лимфатических узлов	1 (5,56 %)	—	1 (5,56 %)	—	—	1 (5,56 %)	18
Туберкулез костей и суставов	4 (2,07 %)	4 (2,07 %)	85 (44,4 %)	26 (13,4 %)	4 (2,07 %)	1 (0,52 %)	193
Туберкулез мочеполовых органов	—	1 (25 %)	—	—	—	—	4
Всего	9 (6,25 %)	9 (6,25 %)	86 (59,72 %)	28 (19,44 %)	8 (5,56 %)	4 (2,78 %)	—

Таблица 4. Способ верификации диагноза в зависимости от формы ВЛТБ
Table 4. Method for verifying the diagnosis depending on the form of EPTB

Форма ВЛТБ	Клинико-рентгенологические симптомы	Выделение МБТ	Гистологические признаки	Всего
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	—	56 (93,3 %)	4 (6,7 %)	60
Туберкулез плевры	—	23 (82,1 %)	5 (17,9 %)	28
Туберкулез периферических лимфатических узлов	—	9 (50 %)	9 (50 %)	18
Туберкулез костей и суставов	179 (92,7 %)	13 (6,7 %)	1 (1,9 %)	193
Туберкулез нервной системы	—	2 (100 %)	—	2
Туберкулез глаз	2 (100 %)	—	—	2
Туберкулез мочеполовых органов	1 (20 %)	4 (80 %)	—	5
Всего	182 (59 %)	107 (34,7 %)	19 (6,1 %)	308

Далее была проанализирована эффективность различных методик выявления МБТ в нереспираторных и респираторных образцах при диагностике ВЛТБ (таблица 5).

Таблица 5. Оценка эффективности различных методик выявления МБТ в нереспираторных и респираторных образцах при диагностике ВЛТБ

Table 5. Evaluation of the effectiveness of various methods for detecting MBT in non-respiratory and respiratory samples in the diagnosis of EPTB

Образец материала	Микроскопия методом Циля – Нильсена	ВАСТЕК MGIT 960	Культивирование на среде Левенштейна – Йенсена	Xpert MTB/RIF
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов				
Мокрота	27/60 (45 %)	46/60 (76,6 %)	39/60 (65 %)	52/60 (86 %)
Пунктат ЛУ	3/8 (37,5 %)	3/8 (37,5 %)	4/8 (37,5 %)	4/8 (50 %)
Туберкулез плевры				
Мокрота	0/28	3/28 (10,7 %)	3/28 (10,7 %)	3/28 (10,7 %)
Плевральная жидкость	1/28 (3,5 %)	22/28 (78,5 %)	18/28 (64,2 %)	23/28 (82,1 %)
Туберкулез периферических лимфатических узлов				
Мокрота	0/18	0/18	0/18	0/18
Пунктат ЛУ	1/18 (5,5 %)	3/18 (16,6 %)	3/18 (16,6 %)	9/18 (50 %)
Туберкулез костей				
Материал из свища костной ткани	3/13 (23 %)	8/13 (61,5 %)	5/13 (38,4 %)	13/13 (100 %)

ТВГЛУ: при исследовании респираторных образцов материала в 52 из 60 случаев (86 %; 95 % ДИ 75,4–94,0) удалось обнаружить МБТ в мокроте. Исследования пунктата ЛУ потребовалось только 8 из 60 (13 %; 95 % ДИ 5,9–24,6) пациентов. При исследовании пунктата ЛУ методом Xpert MTB/RIF удалось обнаружить МБТ в 4 из 8 (50 %; 95 % ДИ 54,7–84,2) случаев, остальными методиками — в 3 из 8 (37,5 %; 95 % ДИ 8,5–75,5) случаев.

Туберкулез плевры: у всех пациентов с подозрением на туберкулез плевры для исследования была взята плевральная жидкость и мокрота. Обнаружить МБТ в мокроте удалось в 3 случаях из 28 (10,7 %; 95 % ДИ 2,2–28,2). При исследовании плевральной жидкости МБТ была обнаружено в 23 образцах из 28 (82,1 %; 95 % ДИ 63,1–93,9). Самым информативным методом исследования плевральной жидкости является Xpert MTB/RIF: 23 из 28 (82,1 %; 95 % ДИ 63,1–93,9) и автоматизированная система ВАСТЕК MGIT 960: 22 из 28 случаев (78,5 %; 95 % ДИ 59,0–91,7).

Туберкулез периферических лимфатических узлов: у всех пациентов с ТПЛУ для исследования был взят пунктат ЛУ и мокрота. Обнару-

жить МБТ ни в одном из материалов мокроты не удалось. При исследовании пунктата периферического лимфатического узла МБТ удалось обнаружить в 9 случаях из 18 (50 %; 95 % ДИ 26,0–73,4), 9 пациентам диагноз был выставлен только на основании гистологического заключения. Самым информативным методом исследования пунктата периферических ЛУ является Xpert MTB/RIF: 9 случаев из 18 (50 %; 95 % ДИ 26,0–73,4), который превысил эффективность ВАСТЕК MGIT 960: 3 случая из 18 (16,6 %; 95 % ДИ 3,5–41,4).

Туберкулез костей и суставов: из 193 случаев ТКС получить МБТ удалось только в 13 (6,7 %; 95% ДИ 3,6–11,2). В 179 случаях диагноз туберкулеза был выставлен на основании клинико-рентгенологических данных. Материал для исследования удалось получить только у 13 пациентов. Для исследования был взят образец из свища костной ткани.

Самым информативным методом исследования материала из свища костной ткани является Xpert MTB/RIF: 13 случаев из 13 (100 %; 95 % ДИ 75,3–1), что превышает эффективность ВАСТЕК MGIT 960: 8 случаев из 13 (78,5 %; 95 % ДИ 31,6–86,1).

Заключение

1. При анализе половозрастного состава пациентов с ВЛТБ выявлены следующие закономерности: ВЛТБ более подвержены лица мужского пола в возрасте от 31 до 50 лет и женщины в возрасте старше 60 лет.

2. ВЛТБ чаще диагностируется у пациентов городской местности и при обращении пациентов в лечебные учреждения с жалобами неспецифического характера, за исключением ТВГЛУ.

3. В структуре клинических форм ВЛТБ преобладают поражения костей и суставов (62,7 %) и внутригрудных лимфатических узлов (19,5 %).

4. ВИЧ-позитивные пациенты чаще встречаются в группе с ТВГЛУ.

5. При анализе структуры сопутствующей патологии у пациентов с ВЛТБ выявлено, что среди пациентов с туберкулезом костей и суставов наиболее часто встречаются патологии опорно-двигательного аппарата и сахарный диабет.

6. Процент обнаружения МБТ методом Xpert MTB/RIF в нереспираторных образцах (пунктат ЛУ, плевральная жидкость) статистически не отличался от полученных при стандартных методиках обнаружения МБТ. При исследовании пунктата периферических ЛУ и материала из свища костной ткани процент обнаружения МБТ методом Xpert MTB/RIF был статистически выше, чем при использовании стандартных методик.

Список литературы

1. Global tuberculosis report 2020. [Electronic resource]. Geneva: World Health Organization 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [date of access 2021 June 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>

2. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):457-464. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2503.180572>

3. Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237753. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237753>

4. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12):20431. DOI: <https://doi.org/10.2807/ese.18.12.20431-en>

5. Солонко ЛИ, Гуревич ГЛ, Скрягина ЕМ, Дюсмикеева МИ. Внегочный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2017;96(6):22-28. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28>

6. Кульчавеня ЕВ, Жукова ИИ. Внегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2017;95(2):59-63. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>

7. Du J, Huang Z, Luo Q, Xiong G, Xu X, Li W, et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by Xpert MTB/RIF assay using pleural biopsy and pleural fluid specimens. *J Res Med Sci.* 2015;20(1):26-31. DOI: <https://elpub.ru/elpub-article/iimmun/1695>

8. Ben AH, Koubaa M, Marrakchi C, Rezik K, Hammami F, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Update on the Epidemiology, Risk Factors and Prevention Strategies. *Int J Trop Dis.* 2018;1:006. DOI: <https://doi.org/10.23937/ijtd-2017/1710006>

9. Bennani K, Khattabi A, Akrim M, Mahtar M, Benmansour N, Essakalli Hossyni L, et al. Evaluation of the yield of histopathology in the diagnosis of lymph node tuberculosis in Morocco, 2017. *JMIR Public Health Surveill.* 2019;5(4): e14252. DOI: <https://publichealth.jmir.org/2019/4/e14252/PDF>

10. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Geneva: WHO, 2013. [date of access 2021 June 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473701>

11. Delphine N, Georges C, Christian B, Pierre V, Alain F, Jean-Pierre M, et al. What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe.* 2020;16(4):200216. DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.0216-2020>

12. Khan AH, Sulaiman SAS, Laghari M, et al. Treatment outcomes and risk factors of extra-pulmonary tuberculosis in patients with co-morbidities. *BMC Infect Dis.* 2019;691(19). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4312-9>

References

1. Global tuberculosis report 2020. [Electronic resource]. Geneva: World Health Organization 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [date of access 2021 June 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>

2. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):457-464. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2503.180572>

3. Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237753. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237753>

4. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12):20431. DOI: <https://doi.org/10.2807/ese.18.12.20431-en>

5. Solonko II, Gurevich GL, Skryagina EM, Dyusmikeeva MI. Extrapulmonary tuberculosis: clinical epidemiological characteristics and diagnostics. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018;96(6):22-28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28>

6. Kulchavenya EV, Zhukova II. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;95(2):59-63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>

7. Du J, Huang Z, Luo Q, Xiong G, Xu X, Li W, et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by Xpert MTB/RIF assay using pleural biopsy and pleural fluid specimens. *J. Res. Med. Sci.* 2015;20(1):26-31. DOI: <https://elpub.ru/elpub-article/iimmun/1695>

8. Ben AH, Koubaa M, Marrakchi C, Rezik K, Hammami F, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Update on the Epidemiology, Risk Factors and Prevention Strategies. *Int J Trop Dis.* 2018;1:006. DOI: <https://doi.org/10.23937/IJTD-2017/1710006>

9. Bennani K, Khattabi A, Akrim M, Mahtar M, Benmansour N, Essakalli Hossyni L, et al. Evaluation of the yield of histopathology in the diagnosis of lymph node tuberculosis in Morocco, 2017. *JMIR Public Health Surveill.* 2019;5(4): e14252. DOI: <https://publichealth.jmir.org/2019/4/e14252/PDF>

10. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Geneva: WHO, 2013. [date of access 2021 June 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473701>

11. Delphine N, Georges C, Christian B, Pierre V, Alain F, Jean-Pierre M, et al. What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe.* 2020;16(4):200216. DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.0216-2020>

12. Khan AH, Sulaiman SAS, Laghari M, et al. Treatment outcomes and risk factors of extra-pulmonary tuberculosis in patients with co-morbidities. *BMC Infect Dis.* 2019;691(19). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4312-9>

Информация об авторах / Information about authors

Юденко Марина Александровна, ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5695-8822>
e-mail: myuranova@mail.ru

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

Рузанов Дмитрий Юрьевич, к.м.н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-4937>
e-mail: druzanoff@mail.ru

Marina A. Yudenko, Assistant of the Department of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5695-8822>
e-mail: myuranova@mail.ru

Iryna V. Buinevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-4182>
e-mail: bryllina@mail.ru

Dmitry Yu. Rusanau, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Republican Research and Practical Centre for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-4937>
e-mail: druzanoff@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Буйневич Ирина Викторовна
e-mail: bryllina@mail.ru

Iryna V. Buinevich
e-mail: bryllina@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 04.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 18.10.2022

Принята к публикации / Revised 21.02.2023



Состояние местного иммунитета при флегмонах челюстно-лицевой области и шеи на фоне локальной фотодинамической терапии

Л. А. Черняк, П. В. Гарелик, М. В. Горецкая, В. М. Шейбак

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние локальной фотодинамической терапии (ФДТ) на состояние местного иммунитета у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи.

Материалы и методы. Обследованы 62 пациента с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи. Сформированы 2 группы пациентов. Пациентам 1-й группы проводили местное лечение флегмоны по традиционной методике. У пациентов 2-й группы на фоне комплекса традиционных лечебных мероприятий применяли дополнительно локальную ФДТ.

Результаты. Под воздействием локальной ФДТ с препаратом «Фотолон» у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области в послеоперационной ране наблюдали активацию фагоцитоза, увеличение количества популяции CD3⁺Т-лимфоцитов, субпопуляции CD4⁺Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса (ИРИ) при одновременном снижении уровня CD8⁺Т-цитотоксических лимфоцитов, CD25⁺ активированных Т- и В-лимфоцитов, несущих рецептор к интерлейкину 2, и CD95⁺ активированных Т- и В-лимфоцитов, несущих Fas-рецептор, а также снижение активности комплемента, содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), уровней IgM, IgA при возрастании IgG.

Заключение. Локальная ФДТ активирует местный иммунитет у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи. Воздействие ФДТ вызывает более сбалансированный ответ иммунной системы за счет повышения врожденного иммунного ответа у пациентов и выраженной иммунологической реактивности в области послеоперационной раны.

Ключевые слова: флегмоны, фотодинамическая терапия, иммунитет, челюстно-лицевая область, шея

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. Финансовая поддержка отсутствует.

Для цитирования: Черняк ЛА, Гарелик ПВ, Горецкая МВ, Шейбак ВМ. Состояние местного иммунитета при флегмонах челюстно-лицевой области и шеи на фоне локальной фотодинамической терапии. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):56–64. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-07>

State of local immune in phegmon of the maxillofacial region and neck on the background local photodynamic therapy

Liudmila A. Cherniak, Petr V. Harelik, Maryana V. Haretskaya, Vladimir M. Sheibak

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To study the effect of local photodynamic therapy (PDT) on local immunity in patients with maxillofacial region and neck phlegmonas.

Materials and methods. The study included 62 patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck. Two groups of patients were formed. Patients of the 1st group were treated locally according to the traditional methods. Patients of the second group additionally underwent local PDT on the background of the complex of traditional therapeutic measures.

Results. Under the influence of local PDT with the preparation «Fotolon» in patients with maxillofacial region phlegmonas in the postoperative wound we observed activation of phagocytosis, an increase in the population of CD3 + T-lymphocytes, subpopulation CD4 + T-helper, immunoregulatory index (IRI) with a simultaneous decrease in the level of CD8 + T-lymphocytes, The decrease of CD25+ activated T- and B-lymphocytes carrying the receptor

for interleukin 2, and CD95+ activated T- and B-lymphocytes carrying the Fas-receptor, the decrease of complement activity, circulating immune complexes (CIC), IgM, IgA levels with an increase of IgG.

Conclusion. Local PDT activates local immunity in patients with maxillofacial and neck phlegmons. Exposure to PDT causes a more balanced immune system response by increasing the innate immune response in patients and a pronounced immunological reactivity in the region of the postoperative wound.

Keywords: *phlegmon, photodynamic therapy, immunity, maxillofacial region, neck*

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

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Cherniak LA, Harelik PV, Haretskaya MV, Sheibak VM. State of local immune in phlegmon of the maxillofacial region and neck on the background local photodynamic therapy. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):56–64. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-07>

Введение

Проблема повышения эффективности лечения пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области занимает одно из ведущих мест в гнойной челюстно-лицевой хирургии [1–3]. Несмотря на большое количество методов лечения и внедрение новых антибактериальных препаратов, отмечается тенденция к утяжелению протекания острой гнойной инфекции, увеличению числа осложнений. В частности, отмечается рост вялотекущих, атипичных гнойно-воспалительных процессов [4–7]. В последние годы наблюдается появление все большего количества возбудителей, устойчивых к антибактериальным препаратам, что вынуждает применять высокие дозы лекарств, комбинации 2–3 антибиотиков и оказывает дополнительное супрессивное действие на иммунную систему. Очевидно, что важной задачей является активация защитных механизмов в организме пациента.

В основе гнойно-воспалительного процесса лежит инфекционный агент и реакция на него со стороны иммунной системы. Воспаление находит отражение как на уровне местной, так и системной иммунной реакции. В частности, от эффективности их взаимодействия зависят особенности течения и исход флегмон челюстно-лицевой области [8–11].

Перспективным методом воздействия на клеточные и гуморальные звенья иммунной системы является ФДТ, основанная на сочетании лазерного излучения и применения фотосенсибилизатора [12]. ФДТ не зависит от чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и оказывает бактерицидное действие. При местном применении ФДТ бактерицидный эффект носит локальный характер [13–15]. В промывной жидкости, полученной непосредственно из очага воспаления, обнаруживаются клетки и гуморальные факторы иммунной системы, спектр которых свидетельствует о состоянии воспалительного процесса.

В доступных нам литературных источниках не было обнаружено работ, посвященных исследованию показателей местного клеточного и гуморального иммунитета в промывной жидкости у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области на фоне воздействия ФДТ.

Цель исследования

Изучить влияние локальной ФДТ на состояние местного иммунитета у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи.

Материалы и методы

Обследованы 62 пациента с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи. Работа выполнялась в соответствии с этическими нормами и одобрена этическим комитетом УО «Гродненский государственный медицинский университет». Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от метода лечения в послеоперационном периоде пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Средний возраст в 1-й группе составил 41,5 (30; 56) года, во 2-й группе — 36,5 (23; 46,5) года. Среди обследованных пациентов большинство составили мужчины трудоспособного возраста. Основная часть пациентов (94,6 %) обратилась за стационарной помощью только на 3–4-е сутки от начала заболевания вследствие безуспешного амбулаторного лечения или ввиду позднего обращения за медицинской помощью. Пациенты 1-й группы получали стандартное лечение, включающее оперативное вмешательство, направленное на вскрытие и дренирование гнойного очага, антибиотикотерапию и дезинтоксикационную терапию и местное лечение с учетом фаз гнойного раневого процесса. Пациентам 2-й группы осуществляли дополнительно местное введение в послеоперационном периоде через трубчатый дренаж или непосредственно в клетчаточные пространства 5–10 мл 0,1 % рас-

твора фотолонна с последующей обработкой через 1 ч клетчаточных пространств красным излучением с длиной волны 660–670 нм и мощностью на выходе световода 25 мВт (патент на изобретение № 18908 (Республика Беларусь) «Способ лечения флегмоны челюстно-лицевой области», опублик. 28.02.2015).

С целью оценки особенностей функционирования местной системы иммунитета непосредственно в зоне оперативного вмешательства были исследованы иммунологические показатели в смывах, полученных из области послеоперационной раны. Для этого пациентам на 1-, 3-, 7-е сутки во время перевязки промывали послеоперационную рану 10 мл физиологического раствора. В промывной жидкости определяли общее количество лейкоцитов и клеточный состав, используя ручной подсчет. В полученной клеточной суспензии проводили иммунофенотипирование лимфоцитов для определения субпопуляций CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺ с помощью моноклональных антител, используя эритроцитарные диагностикумы (Витебск, профессор Д. К. Новиков, инструкция МЗ Республики Беларусь, рег. номер 67-005, 2000). Результаты учитывали с помощью светового микроскопа.

Показатели фагоцитоза оценивали ручным методом путем вычисления фагоцитарного индекса (ФИ) — процента фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарного числа (ФЧ) — среднего количества поглощенных частиц (культуры золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* 209P — музейный штамм кафедры микробиоло-

гии, вирусологии и иммунологии им. С. И. Гельберга, ГрГМУ) из расчета на один нейтрофил.

Гемолитическую активность системы комплемента (*Hemolytic Complement*, CH50) оценивали путем определения титра промывной жидкости, вызывающей гемолиз 50 % нагруженных антителами эритроцитов [16]. Наличие ЦИК оценивали на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN Austria GmbH (Австрия). Для постановки метода использовали полиэтиленгликоль. Иммуноглобулины IgM, IgA, IgG («Вектор-Бест», Россия) определяли на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ «Statistica», 10.0. Результаты выражали в виде медианы (Me), величины верхней (q₇₅) и нижней (q₂₅) квартилей. При сравнении двух независимых групп с ненормальным распределением значений количественных признаков использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Сравнение зависимых переменных проводили с помощью критерия Уилкоксона, для трех и более групп использовали критерий Фридмана. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05. Статистическое изучение связей между показателями проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Полученные данные по клеточному составу промывной жидкости представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клеточный состав промывной жидкости послеоперационной раны у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи

Table 1. Cellular composition of the washing fluid of the postoperative wound in patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck

Группы, показатель	1-е сутки		3-и сутки		7-е сутки	
	I (n = 30)	II (n = 32)	I (n = 30)	II (n = 32)	I (n = 30)	II (n = 32)
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	2,15 (1,38; 2,50)	2,15 (1,90; 2,65)	2,18 (1,69; 2,65)	1,26 ^{#*} (0,95; 1,36)	1,39 [*] (1,30; 1,60)	0,50 ^{*#°} (0,30; 0,60)
Нейтрофилы, %	86,5 (83,0; 89,0)	88,0 (83,5; 91,0)	89,5 (86,0; 90,0)	76,5 ^{#*} (75,5; 82,0)	87,5 (82,0; 90,0)	59,0 ^{*#°} (57,0; 66,0)
Нейтрофилы ×10 ⁹ /л	1,80 (1,18; 2,23)	1,96 (1,55; 2,22)	1,95 (1,36; 2,23)	0,99 ^{#*} (0,76; 1,10)	1,22 [*] (1,00; 1,47)	0,29 ^{*#°} (0,19; 0,35)
Лимфоциты, %	12,0 (10,0; 13,0)	10,0 (8,0; 14,5)	10,0 (8,0; 13,0)	18,0 ^{#*} (16,5; 19,0)	12,0 (10,0; 14,0)	31,5 ^{*#°} (23,0; 33,0)
Лимфоциты ×10 ⁹ /л	0,22 (0,16; 0,34)	0,25 (0,17; 0,32)	0,22 (0,16; 0,28)	0,22 (0,15; 0,31)	0,17 [*] (0,13; 0,19)	0,13 [*] (0,11; 0,19)

* Достоверность различий в процессе лечения по сравнению с 1-ми сутками с использованием критерия Уилкоксона.

° Достоверность различий в процессе лечения с использованием критерия Фридмана.

Достоверность различий при сравнении 1-й и 2-й группы с использованием критерия Манна – Уитни (p < 0,05)

Оценка состояния клеточного состава в промывной жидкости на 3-и сутки у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области при традиционном лечении статистически значимых отличий не показала по сравнению с первоначальными значениями. При использовании локальной ФДТ в комплексном лечении на 3-и сутки наблюдалось статистически значимое снижение лейкоцитов в 1,7 раза, и происходило перераспределение клеточного состава: статистически значимое снижение относительного количества нейтрофилов в 1,2 раза, абсолютного количества нейтрофилов — в 2 раза при одновременном повышении относительного количества лимфоцитов в 1,8 раза ($p < 0,001$) по сравнению с первоначальными значениями.

На 7-е сутки в группе традиционного лечения отмечено снижение количества лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов при неизменном процентном отношении нейтрофилов и лимфоцитов. В группе пациентов с ФДТ на 7-е сутки наблюдалось снижение абсолютного количества лейкоцитов в 4,3 раза, нейтрофилов и лимфоцитов, а также относительного количества нейтрофилов в 1,5 раза, при этом от-

мечался рост в 3,2 раза относительного содержания лимфоцитов (сравнение с помощью критерия Фридмана, $p < 0,001$).

Таким образом, применение ФДТ показало, что на 7-е сутки наблюдается более значимое снижение количества лейкоцитов в очаге послеоперационной раны, что доказывает наличие противовоспалительного ответа. Важным представляется изменение клеточного состава промывной жидкости: в разгар воспалительного процесса в ней доминировали нейтрофилы, тогда как через 7 суток применения ФДТ преобладали лимфоциты.

При исследовании клеточных факторов врожденного иммунитета на 3-и сутки в группе пациентов, получавших традиционное лечение, наблюдалось снижение относительного и абсолютного количества CD16⁺NK-клеток ($p < 0,001$) по сравнению с 1-ми сутками наблюдения. После использования ФДТ такого снижения CD16⁺NK-клеток не наблюдалось, более того, регистрировалось повышение их уровня по сравнению с группой пациентов со стандартным методом лечения (таблица 2).

Таблица 2. Клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета в промывной жидкости послеоперационной раны у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи
Table 2. Cellular and humoral factors of innate immunity in the washing fluid of a postoperative wound in patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck

Группы, показатель	1-е сутки		3-и сутки		7-е сутки	
	I (n = 30)	II (n = 32)	I (n = 30)	II (n = 32)	I (n = 30)	II (n = 32)
ФИ, %	30,0 (28,0; 44,0)	30,0 (24,5; 39,0)	32,0 (30,0; 37,0)	38,5*# (34,5; 49,0)	35,5* (32,0; 44,0)	48,5*#° (41,5; 60,0)
ФЧ, у. е.	4,8 (4,3; 5,8)	4,7 (4,1; 5,1)	4,7 (4,5; 5,0)	5,5*# (5,0; 5,8)	4,9 (4,7; 5,6)	6,6*#° (6,4; 7,3)
CD16 ⁺ , %	19,0 (19,0; 21,0)	20,0 (18,0; 27,5)	15,0* (14,0; 16,0)	21,0# (17,5; 26,5)	17,0* (16,0; 18,0)	21,0 (19,0; 24,0)
CD16 × 10 ⁹ /л	0,046 (0,032; 0,063)	0,053 (0,031; 0,069)	0,032* (0,022; 0,042)	0,047 (0,028; 0,063)	0,031* (0,021; 0,034)	0,032* (0,022; 0,044)
СН50	25,05 (20,88; 29,45) (n = 16)	25,05 (25,05; 25,05) (n = 20)	25,05 (25,05; 33,4) (n = 16)	12,53*# (8,35; 16,70) (n = 12)	16,70*° (8,35; 16,70) (n = 14)	8,35*° (8,35; 16,70) (n = 12)

* Достоверность различий в процессе лечения по сравнению с 1-ми сутками с использованием критерия Уилкоксона.

° Достоверность различий в процессе лечения с использованием критерия Фридмана.

Достоверность различий при сравнении 1-й и 2-й группы с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$)

Локальная ФДТ также способствовала активации функциональной активности фагоцитов: отмечено повышение ФИ в 1,3 раза ($p < 0,001$) и ФЧ в 1,2 раза ($p < 0,001$). Одновременно гемолитическая активность комплемента (СН50) снижалась в 2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с 1-ми сутками (таблица 2).

На 7-е сутки в промывной жидкости в группе пациентов, не получавших ФДТ, наблюдалось снижение относительного и абсолютного количества NK-клеток ($p < 0,001$). Характеризуя фагоцитарную активность, следует отметить, что ФИ повышался ($p < 0,05$), в то же время ФЧ практически не изменялось на протяжении всего периода

наблюдения. Гемолитическая активность компонента СН50 понизилась в 1,5 раза по сравнению с 1-ми сутками ($p < 0,01$). В группе пациентов с ФДТ наблюдалась активация фагоцитоза: статистически значимо повышались ФИ ($p < 0,001$) в 1,6 раза и ФЧ — в 1,4 раза ($p < 0,001$). Одновременно имело место снижение абсолютного количества НК-клеток в 1,7 раза ($p < 0,001$), тогда как гемолитическая активность компонента СН50 снижалась в 3 раза ($p < 0,01$).

При исследовании спектра субпопуляций лимфоцитов промывной жидкости послеоперационной раны на 3-и сутки в группе с традиционным лечением количество CD3⁺T-лимфоцитов и CD4⁺T-хелперов не отличалось от первоначальных значений, но наблюдалась тенденция к повышению CD8⁺T-лимфоцитов ($p = 0,063$). Значимых отличий в относительных и абсолютных значениях CD25⁺- и CD95⁺-лимфоцитов по

сравнению с 1-ми сутками также не обнаружилось (таблица 3), тогда как относительное количество CD19⁺B-лимфоцитов снижалось в 1,2 раза ($p < 0,001$). У пациентов с локальной ФДТ отмечалось повышение относительного содержания CD3⁺T-лимфоцитов в 1,2 раза ($p < 0,01$) и CD4⁺T-хелперов — в 1,2 раза ($p < 0,01$), снижение относительного содержания CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов на 13 % ($p < 0,01$), тенденция к снижению абсолютных значений CD8⁺-лимфоцитов ($p = 0,061$), повышение ИРИ в 1,4 раза ($p < 0,001$). Кроме этого отмечалось снижение относительных ($p < 0,001$) и абсолютных ($p < 0,01$) значений CD25⁺-лимфоцитов. Однонаправленные изменения имели место и по уровню относительного ($p < 0,001$) и абсолютного количества CD95⁺-лимфоцитов ($p < 0,01$) по сравнению с 1-ми сутками наблюдения.

Таблица 3. Субпопуляционный состав лимфоцитов промывной жидкости послеоперационной раны у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи

Table 3. Subpopulation composition of lymphocytes in the washing fluid of the postoperative wound in patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck

Группы, показатель	1-е сутки		3-и сутки		7-е сутки	
	I (n = 30)	II (n = 32)	I (n = 30)	II (n = 32)	I (n = 30)	II (n = 32)
CD3 ⁺ , %	28,0 (25,0; 31,0)	28,0 (27,0; 32,0)	28,0 (24,0; 29,0)	33,0 ^{#*} (30,0; 36,5)	29,0 (28,0; 30,0)	38,0 ^{*#°} (33,5; 45,5)
CD3 × 10 ⁹ /л	0,064 (0,042; 0,088)	0,069 (0,050; 0,102)	0,058 (0,045; 0,077)	0,073 (0,043; 0,093)	0,051 [*] (0,033; 0,058)	0,052 [*] (0,036; 0,076)
CD4 ⁺ , %	21,0 (20,0; 24,0)	20,0 (20,0; 21,0)	20,0 (20,0; 22,0)	24,0 ^{#*} (23,5; 26,0)	20,0 (19,0; 23,0)	28,0 ^{*#°} (25,0; 30,0)
CD4 × 10 ⁹ /л	0,048 (0,032; 0,068)	0,053 (0,032; 0,065)	0,044 (0,032; 0,067)	0,053 (0,033; 0,082)	0,034 [*] (0,026; 0,042)	0,039 [*] (0,029; 0,051)
CD8 ⁺ , %	22,5 (20,0; 24,0)	23,0 (20,0; 24,0)	24,0 (22,0; 26,0)	20,0 ^{#*} (16,0; 22,0)	26,0 [*] (22,0; 27,0)	20,0 ^{#*} (18,0; 21,0)
CD8 × 10 ⁹ /л	0,049 (0,034; 0,069)	0,054 (0,040; 0,070)	0,048 (0,040; 0,066)	0,039 (0,027; 0,062)	0,042 [*] (0,031; 0,048)	0,029 ^{#*} (0,021; 0,037)
ИРИ (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	1,0 (1,0; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,8; 0,9)	1,3 ^{#*} (1,1; 1,5)	0,8 [*] (0,7; 0,9)	1,4 ^{*#°} (1,3; 1,7)
CD19 ⁺ , %	20,0 (18,0; 21,0)	20,0 (18,0; 22,0)	17,0 [*] (16,0; 19,0)	20,0 [#] (20,0; 29,0)	18,0 [*] (17,0; 20,0)	22,5 ^{*#} (18,0; 24,5)
CD19 × 10 ⁹ /л	0,043 (0,032; 0,060)	0,051 (0,031; 0,067)	0,036 (0,029; 0,069)	0,052 (0,029; 0,070)	0,031 [*] (0,022; 0,040)	0,032 [*] (0,022; 0,045)
CD25 ⁺ , %	22,0 (20,0; 24,0)	22,0 (21,0; 24,5)	21,0 (20,0; 23,0)	18,0 ^{#*} (15,5; 20,0)	20,5 (20,0; 22,0)	17,0 ^{*#°} (15,0; 18,0)
CD25 × 10 ⁹ /л	0,048 (0,032; 0,066)	0,061 (0,037; 0,078)	0,045 (0,036; 0,069)	0,041 [*] (0,027; 0,052)	0,037 [*] (0,022; 0,042)	0,022 ^{#*} (0,180; 0,030)
CD95 ⁺ , %	20,0 (19,0; 23)	21,0 (20,0; 23,5)	21,0 (20,0; 23,0)	18,5 ^{#*} (16,0; 19,5)	26,0 [*] (24,0; 27,0)	17,0 ^{*#°} (16,0; 20,0)
CD95 × 10 ⁹ /л	0,044 (0,034; 0,070)	0,055 (0,037; 0,072)	0,042 (0,031; 0,062)	0,040 [*] (0,027; 0,051)	0,043 (0,031; 0,052)	0,027 ^{#*} (0,020; 0,032)

* Достоверность различий в процессе лечения по сравнению с 1-ми сутками с использованием критерия Уилкоксона.

° Достоверность различий в процессе лечения с использованием критерия Фридмана.

Достоверность различий при сравнении 1-й и 2-й групп с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$)

На 7-е сутки в группе с традиционным лечением относительные значения CD3⁺- и CD4⁺-Т-лимфоцитов не отличались от первоначальных значений, наблюдалось снижение абсолютного количества CD3⁺-лимфоцитов в 1,3 раза ($p < 0,01$) и CD4⁺-лимфоцитов в 1,4 раза ($p < 0,05$). В то же время регистрировалось повышение относительного содержания CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов в 1,2 раза ($p < 0,01$) при снижении абсолютного количества CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов в 1,2 раза ($p < 0,01$). Данные изменения привели к снижению ИРИ в 1,3 раза ($p < 0,01$). Уменьшалось абсолютное количество CD25⁺-лимфоцитов в 1,3 раза ($p < 0,001$), тогда как относительное содержание CD25⁺-лимфоцитов на 7-е сутки в 1-й группе имело тенденцию к снижению ($p = 0,056$). Отмечалось повышение относительного количества CD95⁺-лимфоцитов в 1,3 раза ($p < 0,01$), при этом снижалось абсолютное количество CD19⁺-лимфоцитов на 27,9 % ($p < 0,01$) и их относительное количество — на 10 % ($p < 0,05$). В группе с применением ФДТ происходило увеличение относительного содержания CD3⁺Т- и CD4⁺Т- лимфоцитов в 1,4 раза ($p < 0,001$) при одновременном снижении их абсолютных значений. Кроме этого отмечалось снижение относительного содержания CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов в 1,2 раза ($p < 0,01$) и абсолютного их количества — в 1,9 раза ($p < 0,001$).

Это способствовало увеличению ИРИ в 1,6 раза ($p < 0,001$). Наблюдалось уменьшение как относительного содержания CD25⁺-лимфоцитов в 1,3 раза ($p < 0,001$), так и их абсолютного количества — в 1,5 раза ($p < 0,01$). Понижался уровень относительных значений CD95⁺-лимфоцитов в 1,2 раза ($p < 0,001$) параллельно с их абсолютными значениями — в 2 раза ($p < 0,001$) (сравнение с помощью критерия Уилкоксона). Одновременно возрастало относительное содержание CD19⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$) при уменьшении их абсолютного количества ($p < 0,01$).

Уровень IgM (таблица 4) к 3-м суткам снижался как в группе с традиционным лечением (в 1,6 раза, $p < 0,01$), так и в группе с ФДТ (в 2 раза, $p < 0,001$). На 7-е сутки в группе без ФДТ было выявлено понижение уровня IgG ($p < 0,05$) и IgA ($p < 0,05$) по сравнению с 1-ми сутками. В группе с ФДТ наблюдалось снижение уровня IgM в 2,1 раза по сравнению с первоначальными значениями (сравнение с помощью критерия Уилкоксона, $p < 0,001$) при одновременном повышении уровня IgG в 1,3 раза по сравнению с 1-ми сутками (сравнение с помощью критерия Уилкоксона, $p < 0,01$). Следует отметить, что уровень IgG превышал значения в группе без применения ФДТ (сравнение с помощью критерия Манна – Уитни, $p < 0,01$). Параллельно регистрировалось снижение в 2,2 раза ($p < 0,05$) ЦИК (таблица 4).

Таблица 4. Содержание иммуноглобулинов и ЦИК в промывной жидкости у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи

Table 4. The content of immunoglobulins and CIC in the washing fluid in patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck

Группы, показатель	1-е сутки		3-и сутки		7-е сутки	
	I (n = 30)	II (n = 32)	I (n = 30)	II (n = 32)	I (n = 30)	II (n = 32)
IgM, г/л	0,021 (0,015; 0,043)	0,030 (0,023; 0,047)	0,012* (0,008; 0,016)	0,015* (0,013; 0,022)	0,022 (0,016; 0,026)	0,014 ^{o#*} (0,011; 0,022)
IgA, г/л	0,039 (0,026; 0,063)	0,040 (0,032; 0,057)	0,023 (0,015; 0,040)	0,027 (0,019; 0,047) (n = 31)	0,024 (0,015; 0,035) (n = 23)	0,028 (0,021; 0,048) (n = 26)
IgG, г/л	0,184 (0,136; 0,285)	0,205 (0,174; 0,241)	0,131 (0,106; 0,198)	0,178 (0,087; 0,328)	0,144 (0,070; 0,203)	0,261 [#] (0,236; 0,309)
ЦИК, у. е.	12,5 (6,0; 21,0)	11,0 (5,5; 14,5)	10,0* (4,0; 12,0)	5,5 ^{#*} (2,0; 6,5)	9,0 (5,0; 13,0)	5,0* (4,0; 10,0) (n = 31)

* Достоверность различий в процессе лечения по сравнению с 1-ми сутками с использованием критерия Уилкоксона.

^o Достоверность различий в процессе лечения с использованием критерия Фридмана.

[#] Достоверность различий при сравнении 1-й и 2-й группы с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$)

Об эффективности лечения и преимуществах применения ФДТ свидетельствует снижение абсолютного количества лейкоцитов в очаге воспаления более чем в 4 раза к 7-м суткам. Важ-

ным является перераспределение субпопуляций клеток в промывной жидкости: если на момент поступления доминировали нейтрофилы, то к 7-м суткам большую часть клеток составляли

лимфоциты. Это логично, поскольку нейтрофилы могут быстро перемещаться через кровь в очаг тканевой деструкции и наиболее активно участвуют в развитии острого воспалительного ответа, обладая мощным деструктивным и регуляторным потенциалом [17]. Нами показано, что из общего количества фагоцитов, привлеченных в очаг воспаления, на 3-и и 7-е сутки увеличилось количество активно участвующих в процессе фагоцитоза, что привело к возрастанию ФИ. Также происходило повышение поглотительной способности фагоцитов, проявившееся увеличением ФЧ. Данные изменения повышали устойчивость организма к микроорганизмам, способствуя скорейшему очищению и заживлению раны, как было показано нами [13]. Так, локальное применение ФДТ позволило достигнуть более раннего очищения гнойной раны: на 5 суток сокращение сроков рассасывания инфильтрата, гранулирование и эпителизация раны по сравнению с традиционным лечением. Пациенты раньше отмечали улучшение самочувствия, уменьшение болей в области раны. ФДТ позволило наложить вторичные швы на 7-е сутки, что сократило сроки стационарного лечения пациентов до 8 (8; 8) суток по сравнению с 17 (14; 18) сутками при традиционном лечении [13].

На клеточной мембране фагоцитов имеются рецепторы к Fc-участку молекулы IgG и компонентам комплемента, обеспечивая связывание и захват фагоцитами иммунных комплексов или опсонизированных антигенов [18, 19]. Нами выявлено уменьшение уровня ЦИК и гемолитической активности комплемента в промывной жидкости на 7-е сутки. Высокая активность комплемента в 1-е сутки, запуская каскад ферментативных протеолитических реакций, способствовала образованию мембраноатакующих комплексов, разрушающих стенки бактерий и других клеток. Одновременно активные фракции комплемента активировали фагоцитоз и принимали участие в формировании воспалительной реакции [20]. Белки комплемента способны в ряде случаев влиять на активность как В-, так и Т-клеток. C3a и C5a, образующиеся во внеклеточном пространстве, взаимодействуют с рецепторами C3aR и C5aR1 (CD88), экспрессирующиеся на CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитах, опосредованно влияя на Т-клеточные ответы. Связывание C3b с CD46 является дополнительным необходимым фактором для успешной индукции Th1 [21].

Количество CD16⁺NK-клеток в течение всего периода исследования менялось незначительно.

На фоне применения ФДТ наблюдалась активация клеточного ответа на протяжении 7 суток исследования в операционной ране, что согласуется с данными литературных источников [22]. Иммунное реагирование в очаге воспаления осно-

вано на тесном взаимодействии клеточных субпопуляций. В нашем исследовании обращает на себя внимание преобладание экспрессии CD3⁺Т-лимфоцитов и субпопуляции CD4⁺Т-хелперов в очаге воспаления, клеток, осуществляющих распознавание антигена, индукцию иммунного ответа, играющих важную роль в обеспечении адаптивного иммунитета. При этом отмечалось увеличение ИРИ за счет снижения числа CD8⁺Т-цитотоксических лимфоцитов. Повышение соотношения лимфоцитов является важным маркером формирования иммунного ответа.

На фоне ФДТ наблюдалось снижение уровня CD25⁺ активированных Т- и В-лимфоцитов, несущих рецептор к интерлейкину 2. Сходная ситуация отмечалась при оценке количества CD95⁺ активированных Т- и В-лимфоцитов, несущих Fas-рецептор. Параллельно выявлено увеличение CD19⁺В-лимфоцитов. Это может указывать на активные восстановительные процессы в очаге поражения [13].

При воздействии ФДТ отмечено снижение уровня IgM, показателя первичного гуморального иммунного ответа при одновременном повышении уровня IgG, характеризующего вторичный гуморальный иммунный ответ.

При сопоставлении показателей местного иммунитета с полученными результатами в крови (общий или системный иммунный ответ) нами выявлены корреляционные зависимости. Так, относительное количество CD4⁺Т-хелперов крови на 7-е сутки при использовании ФДТ находилось в прямой зависимости с количеством CD4⁺Т-хелперов в промывной жидкости ($r = 0,643$, $p < 0,05$). Процент CD19⁺В-лимфоцитов крови находился в обратной зависимости от уровня IgA в промывной жидкости ($r = -0,676$, $p < 0,05$). Показатель ФИ в крови коррелировал с величиной ФИ в промывной жидкости ($r = 0,769$, $p < 0,05$). Уровень ЦИК сыворотки крови отрицательно коррелировал с ФЧ промывной жидкости ($r = -0,698$, $p < 0,05$).

Изучение промывной жидкости операционной раны является информативным методом. Можно установить выраженность местного воспалительного процесса, оценить преобладание клеточного или гуморального звена иммунитета, а также определить адекватность иммунного ответа. В спектре воздействия локальной ФДТ находится система комплемента, фагоцитоз, IgM, IgA, IgG, Т-лимфоциты и их субпопуляции.

Таким образом, локальная ФДТ активирует местный иммунитет у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи. Воздействие ФДТ свидетельствует о более сбалансированном ответе иммунной системы пациентов за счет повышения врожденного иммунного ответа и иммунологической реактивности в области послеоперационной раны.

Заключение

Выявлено, что под воздействием локальной ФДТ с препаратом «Фотолон» у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области в течение 7 дней происходит стимуляция фагоцитоза в промывной жидкости послеоперационной раны, что проявлялось увеличением количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, повышением их поглотительной способности, активируя местные клеточные факторы врожденного иммунитета.

Локальная ФДТ способствовала активации клеточного иммунитета в промывной жидкости послеоперационной раны к 7-м суткам за счет увеличения количества популяции CD3⁺Т-лим-

фоцитов, субпопуляции CD4⁺Т-хелперов, ИРИ при одновременном снижении уровня CD8⁺Т-цитотоксических лимфоцитов, CD25⁺ активированных Т- и В-лимфоцитов, несущих рецептор к интерлейкину 2, и CD95⁺ активированных Т- и В-лимфоцитов, несущих Fas-рецептор.

Использование ФДТ в лечении флегмон способствовало снижению уровней IgM, IgA и возрастанию IgG к 7-м суткам. Одновременно регистрировалось уменьшение содержания ЦИК и СН50 в промывной жидкости послеоперационной раны. Данные изменения указывают на модуляцию местного гуморального ответа.

Список литературы

1. Боев ИА, Годовалов АП, Штраубе ГИ, Антаков ГИ. Особенности заболеваемости флегмоной челюстно-лицевой области с оценкой эффективности детоксикационной терапии. *Пермский медицинский журнал*. 2019;36(2):29-35. DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj36229-35>
2. Нормуродов БК, Джураев ДА, Шаумаров АЗ, Ахмедов ДМ. Частота встречаемости и структура гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. *Хирург*. 2020;7-8:73-84. DOI: <https://doi.org/10.33920/med-15-2004-05>
3. Greenstein G, Greenstein B. Clinical management of acute orofacial infections. *Compend Contin Educ. Dent*. 2015;36(2):96-103.
4. Кабанова АА, Походенько-Чудакова ИО, Кабанова СА, Дорошенко НВ. Особенности течения одонтогенных флегмон при развитии синдрома системного воспалительного ответа. *Стоматология. Эстетика. Инновации*. 2022;6(1):93-99. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.6.010>
5. Malanchuk V, Sidoryako VA, Vardzhapetian S. Modern treatment methods of phlegmon in the maxillo-facial area and neck. *Georgian Med News*. 2019;294:57-61.
6. Bertossi D, Barone A, Jurlaro A, Marconcini S, De Santis D, Finotti M, Procacci P. Odontogenic orofacial infections. *J. Orofacial. Surg*. 2017;28(1):197-202. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.63647>
7. Пулатова ШК, Рахимов ЗК, Камбарова ША, Хамитова ФА. Комплексное патогенетическое лечение больных с разлитыми флегмонами челюстно-лицевой области. *Новый день в медицине*. 2019;2(26):243-246.
8. Ешиева АА. Одонтогенные гнойно-воспалительные процессы челюстно-лицевой области (обзор литературы). *Евразийское научное объединение*. 2020;11-3(69):169-175.
9. Баранник Н.Г. Изменение иммунного статуса при флегмонах челюстно-лицевой области в зависимости от распространенности гнойного процесса. *Запорожский медицинский журнал*. 2016;1(94):44-49. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.63647>
10. Икрамов ГА, Махмудова РЖК, Олимжонова ГГК. Современный взгляд на этиологию и патогенез одонтогенных абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области (обзор литературы). *Интернаука*. 2021;2-1(188):72-75.
11. Сербин АС, Алешанов КА. Динамика показателей иммунного статуса у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на фоне иммунокорректирующей терапии. *Медицинский алфавит*. 2018;1,2(339):68-71.
12. Песчаный ВГ. Оценка иммуотропных свойств фотодинамической терапии при хроническом тонзиллите в отдаленном периоде. *Национальное здоровье*. 2018;4:71-75.
13. Черняк ЛА. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021;19(4):397-403. DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-397-403>
14. Странадко ЕФ. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015; 4(1):3-10. DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-1-3-10>
15. Paolillo FR, Rodrigues PhGS, Corazza AV, Kurachi C, Bagnato V. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the treatment of infected cutaneous wounds in the rats. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2015;12(3):354.
16. Тихомирова ГА, Лапин СВ, Неустроева ЮА, Тоголян АА. Оптимизация метода активности комплемента по 50% гемолизу сенсibilизированных эритроцитов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006;(5):46-50.
17. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-75. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3399>
18. Uribe-Querol E, Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front Immunol*. 2020;2(11):1066. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01066>
19. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):479-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.001>
20. Muldur S, Vadysirisack DD, Ragunathan S, Tang Y, Ricardo A, Sayegh CE, Irimia D. Human Neutrophils Respond to Complement Activation and Inhibition in Microfluidic Devices. *Front Immunol*. 2021;24(12):777932. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.777932>
21. West EE, Kolev M, Kemper C. Complement and the Regulation of T Cell Responses. *Annu Rev Immunol*. 2018;26(36):309-338. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053245>
22. Маркелова ЕВ, Романчук АЛ, Шуматов ВБ, Красников ВЕ, Демьяненко АС, Джафаров РН. Состояние мукозального иммунитета при одонтогенных флегмонах в зависимости от их тяжести. *Российский иммунологический журнал*. 2020;23(3):249-256. DOI: <https://doi.org/10.46235/1028-7221-328-SOO>

References

1. Boev IA, Godovalov AP, ShtraubeGI, Antacov GI. Characteristic features of maxillofacial phlegmon with an assessment of efficiency of detoxication therapy. *Permskiy medicinski jzhurnal*. 2019;36(2):29-35. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj36229-35>
2. Normurodov BK, Djuraev JA, Shaumarov AZ, Akhmedov JM. Frequency and structure of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area. *Surgeon*. 2020;7-8:73-84. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33920/med-15-2004-05>

3. Greenstein G, Greenstein B. Clinical management of acute orofacial infections. *CompendContin Educ. Dent.* 2015;36(2):96-103.
4. Kabanova AA, Pohodenko-Chudakova IO, Kabanova SA, Doroshenko NV. Odontogenic phlegmon and systemic inflammatory response in the development of systemic inflammatory response syndrome. *Stomatologiya. Estetika. Innovacii.* 2022;6(1):93-99. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.6.010>
5. Malanchuk V, Sidoryako VA, Vardzhapetian S. Modern treatment methods of phlegmon in the maxillo-facial area and neck. *Georgian Med News.* 2019;294:57-61.
6. Bertossi D, Barone A, Jurlaro A, Marconcini S, De Santis D, Finotti M, Procacci P. Odontogenic orofacial infections. *J. Orofacial Surg.* 2017;28(1):197-202.
DOI: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003250>
7. Pulatova ShK, Raximov ZK, KambarovaShA, Xamitova FA. Complex pathogenetic treatment of patients with diffuse phlegmon of the maxillofacial area. *New day in medicine.* 2019;2(26):243-246. (in Russ.).
8. Yeshieva AA. Odontogenic purulent-inflammatory processes of the maxillofacial region (literature review). *Evrzyskoe nauchnoe ob»edinenie.* 2020;11-3(69):169-175. (in Russ.).
9. Barannik NG. Changes in the immune status in phlegmon of the maxillofacial region depending on the prevalence of the purulent process. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal.* 2016;1(94):44-49. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.63647>
10. Ikramov GA, Makhmudova RZhK, Olimjonova GKG. Modern view on the etiology and pathogenesis of odontogenic abscesses and phlegmon of the maxillofacial region (literature review). *Internauka.* 2021;2-1(188):72-75. (in Russ.).
11. Serbin AS, Aleshanov KA. Dynamics of immune status indicators in elderly patients with odontogenic phlegmon of the maxillofacial area on the background of immunocorrective therapy. *Medicinskij alfavit.* 2018;1,2(339):68-71. (in Russ.).
12. Peshany VG. Assessment of immunotropical properties of photodynamic therapy at the chronic tonsillitis in the remote season. *Nacional'noe zdorov'e.* 2018;4:71-75. (in Russ.).
13. Cherniak LA. Photodynamic therapy in the complex treatment of phlegmon of the maxillofacial region. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2021;19(4):397-403. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-397-403>
14. Stranadko EF. The main stages in the development of photodynamic therapy in Russia. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika.* 2015;4(1):3-10. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-1-3-10>
15. Paolillo FR, Rodrigues PhGS, Corazza AV, Kurachi C, Bagnato V. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the treatment of infected cutaneous wounds in the rats. *Photodiagnosis and photodynamic therapy.* 2015;12(3):354.
16. Tikhomirova TA, Lapin SV, NeustroevAA, TotolianAA. Optimization of a method for determination of complement activity from 50% hemolysis of sensitized red blood cells. *Klin Lab Diagn.* 2006;(5):46-50. (in Russ.).
17. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159-75.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3399>
18. Uribe-Querol E, Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front Immunol.* 2020;2(11):1066.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01066>
19. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):479-92.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.001>
20. Muldur S, Vadysirisack DD, Ragunathan S, Tang Y, Ricardo A, Sayegh CE, Irimia D. Human Neutrophils Respond to Complement Activation and Inhibition in Microfluidic Devices. *Front Immunol.* 2021;24(12):777932.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.777932>
21. West EE, Kolev M, Kemper C. Complement and the Regulation of T Cell Responses. *Annu Rev Immunol.* 2018;26(36):309-338.
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053245>
22. Markelova EV, Romanchuk AL, Shumatov VB, Krashnikov VE, Demyanenko AS, Dzafarov RN. Severity of odontogenic phlegmons affects local mucosal immunity. *Rossiyskij immunologicheskij zhurnal.* 2020;23(3):249-256. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.46235/1028-7221-328-SOO>

Информация об авторах / Information about the authors

Черняк Людмила Анатольевна, ассистент кафедры оториноларингологии и глазных болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9084-3738>

e-mail: lkrautsevich@yandex.ru

Гарелик Петр Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2819-5423>

e-mail: pethar@mail.ru

Горецкая Марианна Викторовна, к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С. И. Гельберга, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8558>

e-mail: m.v.haretskaya@rambler.ru

Шейбак Михаил Владимирович, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С. И. Гельберга, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6829-447X>

e-mail: vsheibak@gmail.com

Liudmila A. Cherniak, Assistant at the Department of Otorhinolaryngology and Eye Diseases, Grodno State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9084-3738>

e-mail: lkrautsevich@yandex.ru

Petr V. Harelik, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, Grodno State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2819-5423>

e-mail: pethar@mail.ru

Maryana V. Haretskaya, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology S.I. Gelberga, Grodno State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8558>

e-mail: m.v.haretskaya@rambler.ru

Vladimir M. Sheibak, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. S.I. Gelberga, Grodno State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6829-447X>

e-mail: vsheibak@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Черняк Людмила Анатольевна

e-mail: lkrautsevich@yandex.ru

Liudmila A. Cherniak

e-mail: lkrautsevich@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 13.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 04.01.2023

Принята к публикации / Revised 22.02.2023

УДК 616.322-002.828-036.12-092-018.1

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-08>

Анализ хронической патологии глотки по результатам патологогистологических заключений

И. Д. Шляга¹, М. О. Межейникова¹, Н. П. Челебиева¹, И. П. Главацкая¹, И. Ф. Шалыга²¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь²Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести анализ заболеваемости лимфоидных структур глотки среди взрослого населения в период с января 2021 по август 2022 г. по трем нозологическим формам: хронический декомпенсированный тонзиллит (ХДТ), гипертрофия глоточной миндалины (ГГМ), гипертрофия язычной миндалины (ГЯМ). Определить связь вышеуказанной патологии между возрастом и полом пациентов на современном этапе. Оценить роль микобиоты в структуре заболеваемости глотки.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 96 пациентов с хронической патологией лимфоидных структур глотки в возрасте от 17 до 70 лет, которые находились на стационарном лечении в учреждении «Гомельская областная клиническая больница» (У «ГОКБ») в период с января 2021 по август 2022 г. Всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с последующей оценкой патологогистологических заключений послеоперационных образцов глоточно-лимфатических образований. Пациенты были разделены на три нозологические группы исследования: ХДТ, ГГМ, ГЯМ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения: MS Excel и языка программирования для статистического анализа данных R (version 4.2.1), пакеты tidyverse (version 1.3.1), rstatix (version 0.7.0), ggstatsplot (version 0.9.5).

Результаты. В результате исследования выявлены наиболее распространенные нозологические группы среди пациентов с патологией глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера: ХДТ (44 %) и ГГМ (38 %). Выявлено значимое отличие между частотами встречаемости патологии глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера в возрастных группах исследования от 17 до 25 лет ($p = 0,0021$), 26 до 35 лет ($p = 0,0021$), 36 лет и старше ($p = 0,008$). Медианный возраст пациентов в группе исследования составил 35 лет (LQ — 24,0; UQ — 48,5), в то время как в отдельных нозологических формах: ХДТ — 30 лет (LQ — 23,0; UQ — 41,0), а именно 28 лет среди женщин и 36 лет среди мужчин; ГГМ — 32,5 года (LQ — 24,0; UQ — 43,25), а именно 34,5 года среди женщин и 31,5 года среди мужчин; ГЯМ — 57 лет (LQ — 49,0; UQ — 63,0), а именно 56,5 года среди женщин и 57 лет среди мужчин. По результатам морфологического исследования выявлено всего 2 (2 %) случая микотического поражения удаленных лимфоидных образований.

Заключение. Выявлена связь патологии лимфоидных структур глотки по трем нозологическим формам (ХДТ, ГГМ, ГЯМ) с возрастом пациентов. Проведена оценка роли микобиоты в общей группе исследования в структуре заболеваемости глотки на современном этапе.

Ключевые слова: патология глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера, хронические заболевания глотки, тонзиллит, аденоидные вегетации, аденоиды, язычная миндалина, микобиота, микоз глотки (фарингомикоз), хронический декомпенсированный тонзиллит, гипертрофия глоточной миндалины, гипертрофия язычной миндалины

Вклад авторов. Шляга И.Д.: идея исследования, общее редактирование; Межейникова М.О.: идея исследования, концепция и планирование исследований, сбор материала, анализ и статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, библиография; Челебиева Н.П., Главацкая И.П., Шалыга И. Ф.: сбор материала, методология клинического исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шляга ИД, Межейникова МО, Челебиева НП, Главацкая ИП, Шалыга ИФ. Анализ хронической патологии глотки по результатам патологогистологических заключений. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):65–74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-08>

Analysis of chronic pathology of the pharynx according to the results of pathohistological findings

Irina D. Shlyaga, Maryna O. Miazheynikava,
Natalia P. Cheliabiyeva, Iryna P. Hlavatskaya, Igor F. Shalyga

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the incidence of lymphoid structures of the pharynx among the adult population during the period from January 2021 to August 2022 in three nosological forms: chronic decompensated tonsillitis (CDT), hypertrophy of pha-

ryngeal tonsils (HPT), hypertrophy of lingual tonsillitis (HLT). To determine the relationship of the above pathology between the age and sex of patients at the present stage. To evaluate the role of mycobiota in the structure of pharyngeal morbidity.

Materials and methods. The object of the study was 96 patients with chronic pathology of the lymphoid structures of the pharynx aged from 17 to 70 years, who were on inpatient treatment at the Gomel Regional Clinical Hospital (GRCH) during the period from January 2021 to August 2022. All patients underwent surgical intervention followed by an assessment of the pathohistological conclusions of postoperative samples of pharyngeal lymphatic formations. The patients were divided into 3 nosological study groups: CDT; HPT; HLT. Statistical data processing was performed using software: MS Excel and the programming language for statistical data analysis R (version 4.2.1), packages tidyverse (version 1.3.1), rstatix (version 0.7.0), ggstatsplot (version 0.9.5).

Results. The study revealed the most common nosological groups among patients with pathology of the pharyngeal lymphatic ring of Pirogov-Waldeyer: CDT (44%) and HPT (38%). A significant difference was revealed between the incidence rates of pathology of the Pirogov-Waldeyer pharyngeal lymphatic ring in the study age groups from 17 to 25 years ($p=0.0008$); from 26 to 35 years ($p=0.0021$); 56 years and older ($p=0.008$). The median age of patients in the study group was 35 years (LQ 24.0; UQ 48.5), whereas in some nosological forms: CDT – 30 years (LQ 23.0; UQ 41.0), namely 28 years among women and 36 years among men; HPT – 32.5 years (LQ 24.0; UQ 43.25), namely 34.5 years among women and 31.5 years among men; HLT – 57 years (LQ 49.0; UQ 63.0), and it is 56.5 years among women and 57 years among men. Morphological examination revealed only 2 (2%) cases of mycotic lesions of the removed lymphoid masses.

Conclusion. The relationship between the pathology of lymphoid structures of the pharynx in three nosological forms (CDT, HPT, HLT) and the age of patients was revealed. The role of mycobiota in the overall study group in the structure of pharyngeal morbidity at the present stage was evaluated.

Keywords: *pathology of the pharyngeal-lymphatic ring of Pirogov-Waldeyer, chronic diseases of the pharynx, tonsillitis, adenoid vegetations, adenoids, lingual tonsil, mycobiota, pharyngeal mycosis (pharyngomycosis), chronic decompensated tonsillitis, hypertrophy of the pharyngeal tonsil, hypertrophy of the lingual tonsil*

Author contributions. Shlyaga I.D.: the idea of the research, general editing; Mezheynikova M.O.: the idea of the research, concept and planning of the research, collection of the material, analysis and statistical processing of the results and their presentation, discussion and conclusions, bibliography; Celebieva N.P.: collection of the material, methodology of clinical research; Glavatskaya I.P.: collection of the material, methodology of clinical research; Shalyga I. F.: collection of the material, methodology of clinical research.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Shlyaga ID, Miazheynikava MO, Cheliabiyeva NP, Hlavatskaya IP, Shalyga IF. Analysis of chronic pathology of the pharynx according to the results of pathohistological findings. Health and Ecology Issues. 2023;20(1):65–74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-08>*

Введение

Эволюция современной медицины неуклонно ведет к увеличению частоты выявления инфекционных заболеваний глотки вирусной, бактериальной, грибковой, паразитарной этиологии. Воспалительные заболевания глотки занимают одно из ведущих мест среди всей патологии оториноларингологического профиля и составляют около 26 % обращений пациентов к врачу. Особое значение при этом занимает лимфаденоидное кольцо Пирогова – Вальдейера (лимфоглоточное кольцо, глоточно-лимфатическое кольцо, лимфоидное глоточное кольцо), представленное глоточной, трубными, небными и язычной миндалинами, а также лимфоидными гранулами и боковыми валиками задней стенки глотки. Все перечисленные структуры относятся к периферическому отделу иммунной системы и осуществляют реакции клеточного и гуморального иммунитета, функционируя как орган лимфопоза, обеспечивая защиту слизистых оболочек [1]. По данным зарубежных и отечественных авторов, распространенность хронического тон-

зиллита среди населения колеблется в широких пределах: у взрослых она составляет от 5–6 до 37 %, у детей — от 15 до 63 % [1]. В Республике Беларусь в качестве рабочей классификации выбрана классификация хронического тонзиллита И. Б. Солдатова (1975) как руководство к выбору хирургической или консервативной тактики лечения пациента, которая предусматривает выделение двух форм заболевания: компенсированной и декомпенсированной [4]. Аденоиды (аденоидные вегетации (АВ), глоточная миндалина (ГМ)) — скопление лимфоидной ткани в своде носоглотки, входящей в состав лимфоглоточного кольца Пирогова – Вальдейера. Принято считать, что ГМ является особенностью детского возраста и физиологическая инволюция ее начинается с 10–12 лет, а к 15–18 годам наступает полная атрофия ГМ. Однако надо отметить, что в последнее десятилетие увеличилась частота диагностики АВ у подростков и лиц старшего возраста [6]. Рост инфекционно-аллергической сенсibilизации лимфоидных структур глотки меняет наши взгляды на течение хронической

патологии глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера не только среди детского, но и среди взрослого населения. Это требует изучения современного состояния проблемы [8]. Язычная миндалина наименее изучена по сравнению с небными и глоточной миндалинами. Почти у 1/4 пациентов с хроническим фарингитом выявляется патологическое состояние лимфоидной ткани в области корня языка [7]. В то же время проблема выявления и лечения микозов в оториноларингологии приобретает все большее значение. Грибковые заболевания верхних дыхательных путей встречаются значительно чаще, чем диагностируются. По данным предыдущих результатов нашего исследования частота фарингомикоза составила 39 % [3, 5]. Нужно отметить, что при наличии показаний к проведению хирургических вмешательств (тонзиллотомии, тонзиллэктомии, аденотомии, биопсии) на структурах глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера пациент должен быть должным образом обследован на амбулаторном этапе в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 49). В случае обнаружения у пациента грибковой, бактериальной или смешанной инфекций глотки в активной фазе клинически или путем микроскопического, микологического, бактериологического методов исследования глотки показана предварительная терапевтическая санация очагов инфекции. Вышеизложенная информация вызывает определенный научный интерес к состоянию проблемы поражения глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера среди взрослого населения на современном этапе развития оториноларингологии, в том числе сопряженной с микозом глотки, что ранее не анализировалось, и требует детального изучения проблемы, поскольку все чаще со стороны глотки диагностируется микотическая инфекция, а также грибково-бактериальные ассоциации, требующие динамического изучения проблемы в рамках ее диагностики, лечения и профилактики. Наличие хронических заболеваний глотки требует использования в обязательном порядке всего спектра клинико-диагностических обследований: микроскопического, микробиологического, микологического, патологистологического, иммуногистохимического, иммунологического, экографического, рентгенологического, а также методов высокомолекулярного секвенирования, так как только качественная диагностика позволит провести своевременную этиопатогенетическую санацию хронических очагов инфекции глотки и

восстановление фарингеального микро- и микробиома, что впоследствии может сохранить все анатомические структуры глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера как важного органа иммунитета человека.

Цель исследования

Провести анализ заболеваемости лимфоидных структур глотки среди взрослого населения в период с января 2021 по август 2022 г. по трем нозологическим формам: ХДТ, ГГМ, ГЯМ. Определить связь вышеуказанной патологии между возрастом и полом пациентов на современном этапе. Оценить роль микобиоты в структуре заболеваемости глотки.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 96 пациентов оториноларингологического отделения У «ГОКБ» г. Гомеля, находившихся на стационарном лечении с января 2021 по август 2022 г. Все пациенты имели хроническую патологию глотки с вовлечением в процесс глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера, требующую проведения оперативного вмешательства. Пациенты были разделены на три нозологические группы исследования: ХДТ, ГГМ, ГЯМ. В группу исследования вошли 40 пациента мужского пола и 56 — женского. Из них в возрасте от 17 до 25 лет было 28 человек, от 26 до 35 лет — 21 человек, от 36 до 45 лет — 16 человек, от 46 до 55 лет — 17 человек, старше 56 лет — 14 человек. Всем пациентам проводилось оперативное лечение (тонзиллэктомия, аденотомия, биопсия) основного заболевания. Послеоперационные и биопсийные образцы удаленных образований прошли необходимые этапы подготовки. Нами ретроспективно проведен анализ патологистологических заключений послеоперационных образцов глоточно-лимфатических образований. Для определения частоты заболеваемости лимфоидных структур глотки среди взрослого населения по трем нозологическим формам (ХДТ, ГГМ, ГЯМ) в период с января 2021 по август 2022 г., определения их связи с полом и возрастом пациентов с последующей оценкой роли микозов глотки в структуре заболеваемости были применены современные статистические методы обработки информации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения: MS Excel и языка программирования для статистического анализа данных R (version 4.2.1), с применением библиотеки tidyverse (version 1.3.1) и пакетов rstatix (version 0.7.0), ggstatsplot (version 0.9.5). Количественное соотношение качественных признаков выражали в относительных частотах (%). Про-

верка распределения количественных признаков на соответствие модели нормального распределения осуществлялась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Описание количественных признаков осуществлялось с помощью медианы и 1-го и 3-го квартилей. Для сравнения частот встречаемости значений категориальных признаков применялся критерий согласия χ^2 Пирсона. Для анализа связи категориальных признаков использовался тест χ^2 Пирсона на независимость. Количественная оценка силы связи между качественными признаками выполнялась с использованием коэффициента V Крамера. Сравнение групп по количественному признаку проводилось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, с по-

следующим апостериорным попарным сравнением групп с помощью теста Данна с применением поправки на множественные сравнения методом Холма. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ заболеваемости лимфоидных структур глотки среди взрослого населения в период с января 2021 по август 2022 г. по трем нозологическим формам: ХДТ, ГГМ, ГЯМ. Определена связь вышеуказанной патологии между возрастом и полом пациентов на современном этапе. Оценена роль микобиоты в структуре заболеваемости глотки.



Рисунок 1. Количественный (n) и процентный (%) состав пациентов с хронической патологией глотки
Figure 1. Quantitative (n) and percentage (%) composition of patients with chronic pharyngeal pathology

На рисунке 1 видно, что наиболее распространенными нозологическими группами исследования среди пациентов с патологией глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера были ХДТ, что составило 42 пациента с частотой 44 %, и ГГМ, что составило 37 пациентов с частотой 38 %. Этот факт может быть свидетельством главенствующей роли небных и глоточной миндалин в сложной системе периферического отдела иммунной системы и в осуществлении реакций клеточного и гуморального иммунитета как органа лимфопозза, обеспечивающего защиту слизистых оболочек.

Частотное распределение типов исследуемых нозологических форм значимо различается по возрастным категориям (рисунок 2). Выявлена умеренная значимая связь ($\chi^2 = 41,49$; $p = 0,000002$; V Крамера = 0,47) возраста пациентов и частоты заболеваемости лимфоидных структур глотки среди взрослого населения в период с января 2021 по август 2022 г. по трем нозологическим формам: ХДТ, ГГМ, ГЯМ. По-

лученные данные могут быть свидетельством того, что существует значимая корреляция распространенности заболеваемости лимфоидного глоточного кольца среди взрослого населения в зависимости от возраста пациента.

При этом значимое отличие между частотами встречаемости патологии глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера было выявлено в возрастных группах исследования от 17 до 25 лет ($p = 0,0008$), от 26 до 35 лет ($p = 0,0021$), 36 лет и старше ($p = 0,008$). В возрастных группах от 36 до 45 лет и от 46 до 55 лет различие между частотами встречаемости выявлено не было ($p = 0,21$ и $p = 0,94$ соответственно). Вышеизложенные данные отражают силу связи между исследуемыми признаками, а значит распространенность заболеваемости лимфоидного глоточного кольца среди взрослого населения снижается в возрасте от 36 до 55 лет. Это может быть свидетельством наименьшей инфекционно-аллергической сенсibilизации лимфоидных структур глотки в возрасте от 36 до 55 лет,

а значит признаком адекватного зрелого иммунного ответа на неизбежную инфекционно-аллергическую агрессию. Кроме этого приведенные данные отражают наиболее иммунокомпromетированный возраст пациентов (до 35 лет и старше 56 лет) в отношении хронической патологии

глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера. Этот факт требует более глубокого изучения проблемы, детального изучения иммунного статуса данной категории пациентов, а следовательно и разработки современных методов профилактики, диагностики и лечения.

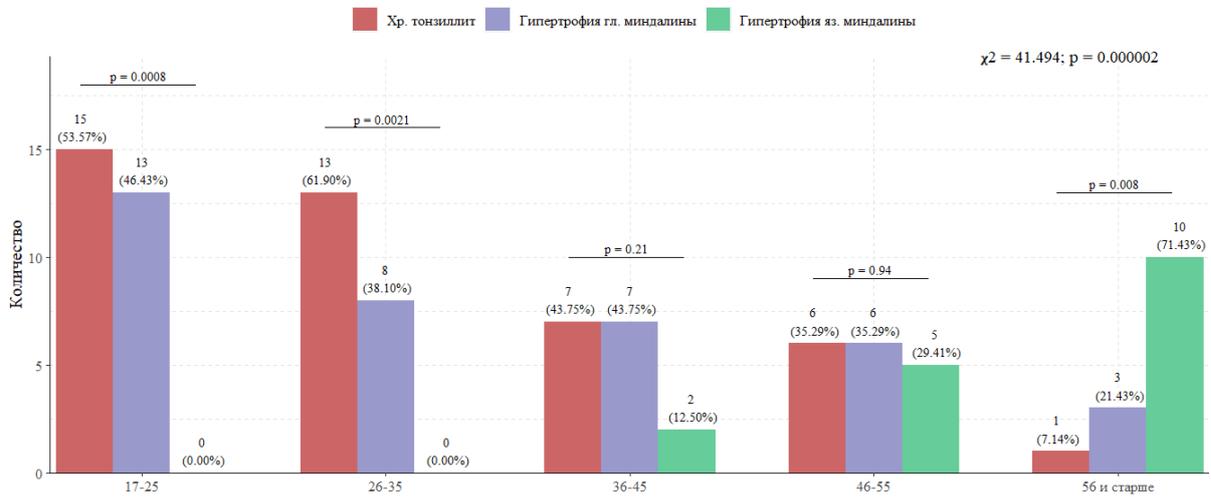


Рисунок 2. Распределение частот встречаемости заболеваемости лимфоидных структур глотки среди взрослого населения в период с января 2021 по август 2022 г. по трем нозологическим формам: ХДТ, ГГМ, ГЯМ в разных возрастных группах

Figure 2. Distribution of incidence rates of pharyngeal lymphoid structures among the adult population in the period from January 2021 to August 2022 by three nosological forms: chronic decompensated tonsillitis (CDT); hypertrophy of the pharyngeal tonsil (HPT); hypertrophy of the lingual tonsil (HLT) in different age groups

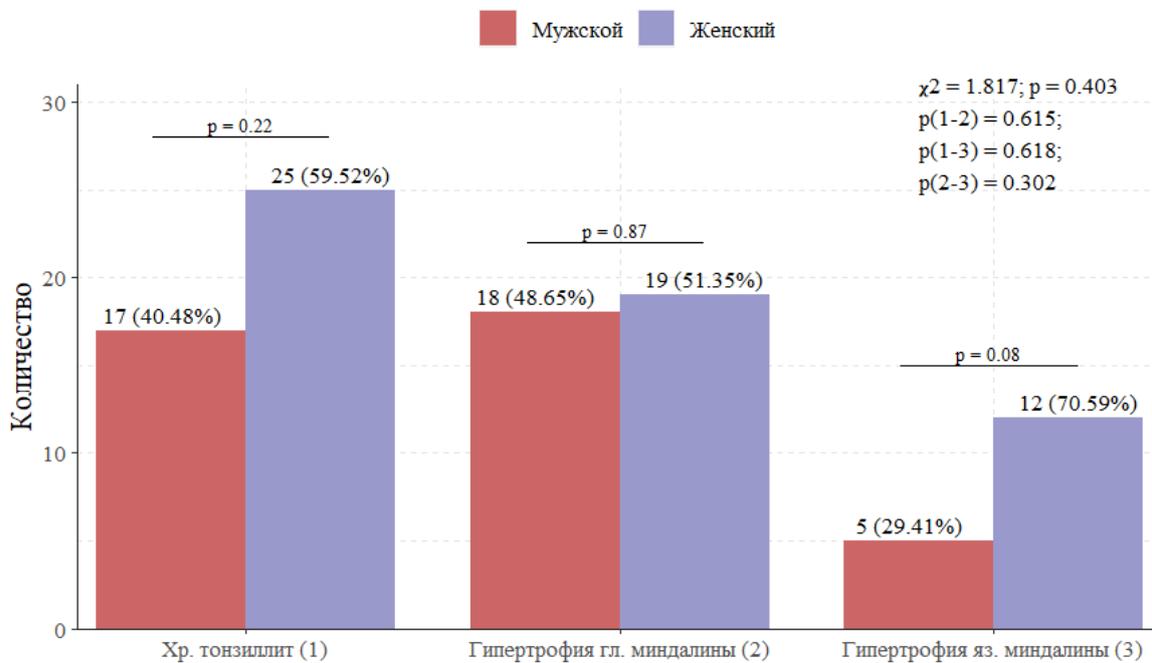


Рисунок 3. Распределение частот встречаемости показателя половой принадлежности пациентов в разных группах по заболеваемости лимфоидных структур глотки среди взрослого населения в период с января 2021 по август 2022 г. по трем нозологическим формам: ХДТ, ГГМ, ГЯМ

Figure 3. Distribution of the frequency of occurrence of the sex of the patients in different groups according to the incidence of lymphoid structures of the pharynx among the adult population in the period from January 2021 to August 2022 according to three nosological forms: chronic decompensated tonsillitis (CDT); hypertrophy of the pharyngeal tonsil (HPT); hypertrophy of the lingual tonsil (HLT)

Значимой связи между половой принадлежностью пациентов и типом исследуемых нозологических форм выявлено не было ($\chi^2 = 1,817$; $p = 0,41$; V Крамера = 0,14). Частота встречаемости мужчин и женщин в группах исследуемых

нозологических форм также значимо не различается (ХДТ: $p = 0,22$, ГТМ: $p = 0,87$, ГЯМ: $p = 0,08$). Следовательно, пол пациента не оказывает существенного влияния на развитие заболеваемости лимфоидных структур глотки (см. рисунок 3).

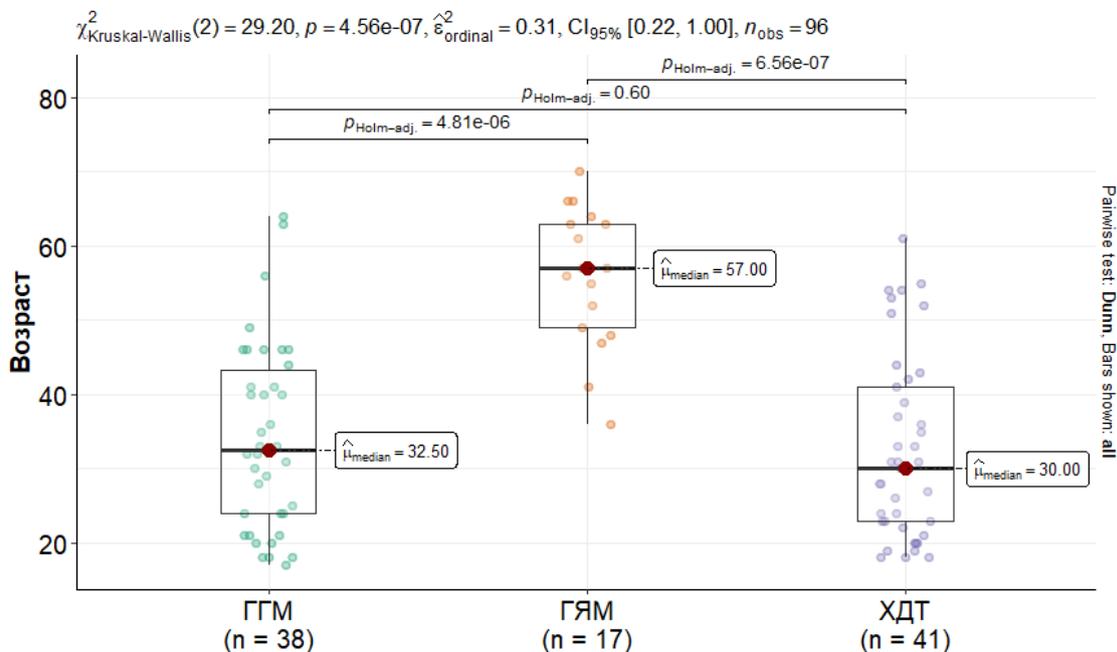


Рисунок 4. Показатели медианного возраста пациентов в структуре заболеваемости лимфоидных структур глотки среди взрослого населения в период с января 2021 по август 2022 г. по трем нозологическим формам: ХДТ, ГГМ, ГЯМ
Figure 4. Indicators of the median age of patients in the structure of the incidence of lymphoid structures of the pharynx among the adult population in the period from January 2021 to August 2022 for three nosological forms: chronic decompensated tonsillitis (CDT); hypertrophy of the pharyngeal tonsil (HPT); hypertrophy of the lingual tonsil (HLT)

Медианный возраст пациентов в общей группе исследования составил 35 лет (LQ — 24,0; UQ — 48,5), в то время как в отдельных нозологических формах: ХДТ — 30 лет (LQ — 23,0; UQ — 41,0), а именно 28 лет среди женщин и 36 лет среди мужчин; ГГМ — 32,5 года (LQ — 24,0; UQ — 43,25), а именно 34,5 года среди женщин и 31,5 года среди мужчин; ГЯМ — 57 лет (LQ — 49,0; UQ — 63,0), а именно 56,5 года среди женщин и 57 лет среди мужчин (рисунки 4, 5). При этом выявлены значимые различия между группами по заболеваемости ГГМ и ГЯМ ($p < 0,001$) и группами ХДТ и ГЯМ ($p < 0,001$). Этот же эффект наблюдается независимо от пола пациента (рисунок 5). Полученные показатели отражают обобщенные характеристики возрастной структуры пациентов с хронической патологией глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера, где срединный показатель возраста для ХДТ, ГГМ и ГЯМ составил 30 лет, 32,5 года, 57 лет соответственно. Следует подчеркнуть, что указанные возрастные характеристики, воз-

можно, должны явиться срединным показателем наибольшей настороженности для клиницистов в отношении данной патологии.

При анализе значимости грибковой инфекции в структуре хронической патологии глотки с вовлечением в процесс глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера, потребовавшей проведения хирургического вмешательства, по результатам морфологического исследования выявлено всего 2 (2 %) случая микотического поражения удаленных лимфоидных образований. Данные, полученные по результатам проведенного нами ранее исследования, показали, что частота лабораторно подтвержденных случаев фарингомикоза составила 39 %, а клинически — до 70 % [3, 5]. Это вызывает определенный научный интерес и требует дальнейшего изучения проблемы. Кроме того, низкий процент встречаемости (2 %) грибкового поражения структур глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера по результатам анализа послеоперационных образцов патологогистологических заключений

может быть свидетельством скрытого течения фарингомикоза у лиц с указанной патологией с возможной устойчивостью к традиционной антимикотической терапии, так как наличие у пациента на предоперационном этапе клинических, микроскопически или микологически подтвержденных случаев грибковой инфекции глотки требуют тщательной предоперационной санации, т. е. такие пациенты не допускаются к операции, а следовательно не должны были встретиться в рамках данного исследования вообще. В то же время низкий процент распространенности грибкового поражения структур глоточно-лим-

фатического кольца Пирогова – Вальдейера по результатам анализа послеоперационных образцов патологогистологических заключений служит примером качественной работы врачей-оториноларингологов лабораторного и стационарного звеньев на этапе диагностической подготовки к операции на основании клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 49).

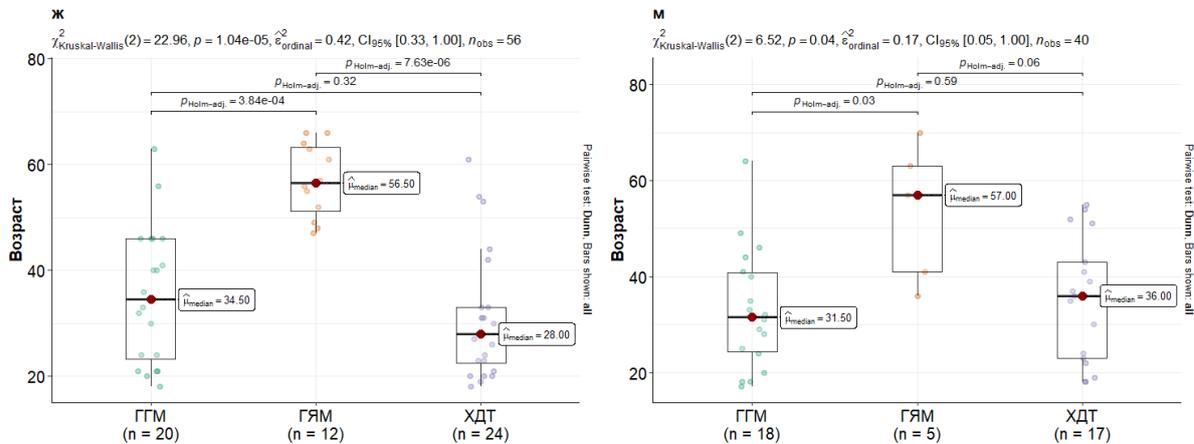


Рисунок 5. Показатели медианного возраста пациентов в структуре полового состава пациентов с заболеваемостью лимфоидных структур глотки среди взрослого населения в период с января 2021 по август 2022 г. по трем нозологическим формам: ХДТ, ГГМ, ГЯМ

Figure 5. Indicators of the median age of patients in the structure of the sex composition of the patients with the incidence of lymphoid structures of the pharynx among the adult population in the period from January 2021 to August 2022 for three nosological forms: chronic decompensated tonsillitis (CDT); hypertrophy of the pharyngeal tonsil (HPT); hypertrophy of the lingual tonsil (HLT)

Заключение

В группе исследования выявлены наиболее распространенные нозологические категории среди пациентов с хронической патологией глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера: ХДТ (44 %) и ГГМ (38 %). Этот факт может быть свидетельством главенствующей роли нёбных и плоточной миндалин в сложной системе периферического отдела иммунной системы и в осуществлении реакций клеточного и гуморального иммунитета как органа лимфопоза, обеспечивающего защиту слизистых оболочек. Частотное распределение типов исследуемых нозологических форм значимо различается в возрастной категории. Выявлена умеренная значимая связь ($\chi^2 = 41,49$; $p = 0,000002$; V Крамера = 0,47) возраста пациентов и частоты заболеваемости лимфоидных структур глотки среди взрослого населения. Это имеет определенные патофизиологические предпосылки, что явля-

ется предметом дальнейшего исследования. Возрастной анализ хронической патологии глотки (ХДТ, ГГМ, ГЯМ) выявил значимое отличие заболеваемости в группах исследования от 17 до 25 лет ($p = 0,0008$), от 26 до 35 лет ($p = 0,0021$), 56 лет и старше ($p = 0,008$). Данное исследование отражает наиболее иммунокомпрометированный возраст пациентов (до 35 лет и старше 56 лет) в отношении патологии глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера. Этот факт требует более глубокого и детального изучения проблемы иммунного статуса таких пациентов, а следовательно и разработки современных методов профилактики, диагностики и лечения. Медианный возраст пациентов в общей группе исследования составил 35 лет (LQ — 24,0; UQ — 48,5), в то время как в отдельных нозологических формах: ХДТ — 30 лет (LQ — 23,0; UQ — 41,0), а именно 28 лет среди женщин и 36 лет среди мужчин; ГГМ — 32,5 года (LQ — 24,0; UQ — 43,25), а

именно 34,5 года среди женщин и 31,5 года среди мужчин; ГЯМ — 57 лет (LQ — 49,0; UQ — 63,0), а именно 56,5 года среди женщин и 57 лет среди мужчин. Значит, именно эти возрастные характеристики, возможно, должны являться средним показателем наибольшей настороженности для клиницистов в отношении исследуемой патологии. При анализе значимости грибковой инфекции в структуре хронической патологии глотки с вовлечением в процесс глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера, потребовав-

шей проведения хирургического вмешательства, по результатам морфологического исследования выявлено всего 2 (2 %) случая микотического поражения удаленных лимфоидных образований. Данные, полученные по результатам проведенного нами ранее исследования, показали, что частота лабораторно подтвержденных случаев фарингомикоза составила 39 %, а клинически — до 70 % [3, 5]. Это вызывает определенный научный интерес и требует дальнейшего изучения проблемы.

Список литературы

- Петрова ЛГ. Принципы лечения воспалительных заболеваний глотки. *Медицинские новости*. 2021;(4):19-22. [дата обращения: 29.09.2022]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsipy-lecheniya-vospalitelnyh-zabolevaniy-glotki>
- Цыркунов ВМ, Рыбак НА, Васильев АВ, Рыбак РФ. Микробиологические и морфологические аспекты хронического тонзиллита. *Инфекционные болезни*. 2016;14(1):42-47. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-1-42-47>
- Шляга ИД, Редько ДД. Этиология микозов верхних дыхательных путей. *Успехи медицинской микологии*. 2013;11:247-250. [дата обращения 6.10.2022]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22742316>
- Рязанцев СВ, Еремина НВ, Щербань КЮ. Современные методы лечения хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2017;(19):68-72. [дата обращения: 29.09.2022]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-lecheniya-hronicheskogo-tonzillita>
- Межейникова МО, Абель ИС, Гуцева ЮН. Сравнительный анализ эффективности способов диагностики орофарингомикоза у детей с патологией дыхательных путей. В: сб. науч. ст. XI Респ. науч.-практ. конф.; 2019 2-3 мая; Гомель: ГомГМУ, 2019;6:111-113. [дата обращения: 06.10.22]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/5912>
- Крюков АИ, Кунельская ВЯ, Ивойлов АЮ. Топическая антисептическая терапия в лечении воспаления аденоидных вегетаций в детском возрасте. *РМЖ*. 2017;(5):335-338. [дата обращения: 06.10.2022]. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Topicheskaya_antisepticheskaya_terapiya_v_lechenii_vospaleniya_adenoidnyh_vegetatsiy_v_detskom_vozraste/
- Гришунина ОЕ, Лейзерман МГ. Распространенность гипертрофии язычной миндалины и тактика лечения. *Проблемы женского здоровья*. 2013;8(4):77-79. [дата обращения 06.10.22]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22670311>
- Дроздова МВ, Карелин АВ, Ларионова СН, Быкова АВ, Гарифуллин ММ. Возможные причины отсутствия инволюции глоточной миндалины у подростков. *Российская оториноларингология*. 2019;(4):39-43. [дата обращения: 06.10.2022]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnye-prichiny-otsutstviya-involyutsii-glotочноy-mindaliny-u-podrostkov>
- Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Клинические протоколы. Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население). Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь; 2017.
- Арзамасов СГ. Сосудистая организация глоточной миндалины в зависимости от возраста. *Российская оториноларингология*. 2018;(1):10-15. [дата обращения: 06.10.2022]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistaya-organizatsiya-glotочноy-mindaliny-v-zavisimosti-ot-vozrasta>
- Абилова ФА. Влияние на клиническое течение аденоидных вегетаций анатомического расположения глоточной миндалины. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2016;(1):111-114. [дата обращения: 06.10.2022]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-na-klinicheskoye-techeniye-adenoidnyh-vegetatsiy-anatomicheskogo-raspolozheniya-glotочноy-mindaliny>
- Крюков АИ, Зайратьянц ОВ, Царапкин ГЮ, Ивойлов АЮ, Кучеров АГ, Товмасын АС, Арзамасов СГ, Панасов СА. Возрастные особенности сосудистой организации аденоидной ткани. *Морфологические ведомости*. 2017;25(2):32-36. DOI: [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).02.05](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).02.05)
- Решетникова ВП, Барышевская ЛА, Зелева ОВ., Попов МН. Диагностика грибкового поражения глотки. *Наука и инновации в медицине*. 2018;3(1):22-25. DOI: <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-1-22-25>
- Крюков АИ, Кунельская ВЯ, Ивойлов АЮ, Изотова ГН, Шадрин ГБ, Мачулин АИ. Грибковый аденоидит и тонзилломироз у детей: особенности диагностики и терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):78-83. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino20198402178>
- Карпищенко СА, Блоцкий АА, Катинас ЕБ. Грибковые заболевания ЛОР-органов. Издание 2-е исправленное и дополненное. Санкт-Петербург, Благовещинск; 2014.
- Кунельская НЛ., Изотова ГН, Кунельская ВЯ., Шадрин ГБ, Красникова ДИ, Андреевкова ОА. Фарингомикоз. Диагностика, профилактика и лечение. *Медицинский совет*. 2013;(2):42-45. [дата обращения: 06.10.2022]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/faringomikoz-diagnostika-profilaktika-i-lechenie-1>
- Крюков АИ, Царапкин ГЮ, Зайратьянц ОВ. Возрастные изменения глоточной миндалины у взрослых. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(4):22-24. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino201782422-24>
- Трухин ДВ, Ким ИА, Носуля ЕВ, Зубарева ЕА, Гаращенко ТИ. Применение ультразвукового метода исследования в оториноларингологии и при заболеваниях органов головы и шеи. *Медицинский совет*. 2020;(11):91-99. [дата обращения: 06.10.2022]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-ultrazvukovogo-metoda-issledovaniya-v-otorinolaringologii-i-pri-zabolevaniyah-organov-golovy-i-shej-obzor-literatury>
- Абдулкеримов ХТ, Алексеенко СИ, Артюшкин СА, Владимиров ТЮ, Гаращенко ТИ, Гуров АВ. и др. Резолюция Совета Экспертов Национальной Медицинской Ассоциации Оториноларингологов по проблемам патологии лимфоглоточного кольца. *Российская оториноларингология*. 2020;(1):127-130. Дата обращения [7.10.2022] Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-soveta-ekspertov-natsionalnoy-meditsinskoy-assotsiatsii-otorinolaringologov-po-probleмам-patologii-limfoglotochnogo>

References

- Petrova LG. Principles of treatment of inflammatory diseases of the pharynx. *Medical news*. 2021;(4): 19-22. [date of access: 29.09.2022]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsipy-lecheniya-vospalitelnyh-zabolevaniy-glotki> (In Russ.).

2. Tsyrukunov VM, Rybak NA, Vasiliev AV, Rybak RF. Microbiological and morphological aspects of chronic tonsillitis. *Infectious diseases*. 2016;14(1):42-47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-1-42-47>
3. Shlyaga ID., Redko DD. Etiology of mycoses of the upper respiratory tract. *Successes of medical mycology*. 2013;11:247-250. [date of access: 06.10.2022]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22742316> (In Russ.).
4. Ryazantsev SV, Eremina NV, Shcherban KYu. Modern methods of treatment of chronic tonsillitis. *Medical advice*. 2017;(19):68-72. [date of access: 09.29.2022]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-lecheniya-hronicheskogo-tonzillita> (In Russ.).
5. Miazheinskaya MO, Abel IS, Gutseva Yu.N. Comparative analysis of the effectiveness of methods for diagnosing oropharyngomycosis in children with respiratory tract pathology. In: sat. sci. art. XI Rep. sci.-practice. conf; 2019 2-3 May; Gomel: GomSMU, 2019;6:111-113. [date of access: 06.10.22]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/5912> (In Russ.).
6. Kryukov AI, Kunelskaya VYa, Ivoilov AYu. Topical antiseptic therapy in the treatment of inflammation of adenoid vegetations in childhood. *RMJ*. 2017;(5):335-338. [date of access: 06.10.2022]. Available from: http://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Topicheskaya_antisepticheskaya_terapiya_v_lechenii_vospaleniya_adenoidnyh_vegetatsiy_v_detskom_vozraste/#ixzz7gtM8yPGQ (In Russ.).
7. Grishunina, OE, Leizerman MG. Prevalence of lingual amygdala hypertrophy and treatment tactics. *Problems of women's health*. 2013;8(4):77-79. [date of access: 06.10.22]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22670311> (In Russ.).
8. Drozdova MV, Karelin AV, Larionova SN, Bykova AV, Garifullin MM. Possible reasons for the absence of pharyngeal tonsil involution in adolescents. *Russian otorhinolaryngology*. 2019;(4):39-43. [date of access: 06.10.2022]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnye-prichiny-otsutsviya-involyutsii-glotochnoy-mindaliny-u-podrostkov> (In Russ.).
9. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Clinical protocols. Diagnosis and treatment of patients with otorhinolaryngological diseases (adult population). Minsk: Ministry of Health of the Republic of Belarus; 2017.
10. Arzamazov SG. Vascular organization of the pharyngeal tonsil depending on age. *Russian otorhinolaryngology*. 2018;(1):10-15. [date of access: 06.10.2022]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistaya-organizatsiya-glotochnoy-mindaliny-v-zavisimosti-ot-vozrasta> (In Russ.).
11. Abilova FA. Influence on the clinical course of adenoid vegetations of the anatomical location of the pharyngeal tonsil. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2016;(1):111-114. [date of access: 06.10.2022]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-na-klinicheskoe-techenie-adenoidnyh-vegetatsiy-anatomicheskogo-raspolozheniya-glotochnoy-mindaliny> (In Russ.).
12. Kryukov AI, Zairatyants OV, Zarpkin GYu, Ivoilov AYu, Kucherov AG, Tovmasyan AS, Arzamazov SG, Panasov SA. Age-related features of the vascular organization of adenoid tissue. *Morphological statements*. 2017;25(2):32-36. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).02.05](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).02.05)
13. Reshetnikova VP, Baryshevskaya LA, Zeleva OV, Popov MN. Diagnostics of pharynx mycosis. *Science and Innovations in Medicine*. 2018;3(1):22-25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-1-22-25>
14. Krukov AI, Kunel'skaia VJa, Ivoilov Alu, Izotova GN, Shadrin GB, Machulin AI. Fungal adenoiditis and tonsillomycosis in children: features of diagnosis and therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(2):78-83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino20198402178>
15. Karpishchenko SA, Blotsky AA, Katinas EB. Fungal diseases of ENT organs. 2nd edition corrected and supplemented. St. Petersburg, Blagoveshchensk; 2014. (In Russ.).
16. Kunelskaya NL, Izotova GN, Kunelskaya VJ, Shadrin GB, Krasnikova DI, Andreenkova OA. Pharyngomycosis. Diagnosis, prevention and treatment. *Medical advice*. 2013;(2):42-45. [date of access: 06.10.2022]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/faringomikoz-diagnostika-profilaktika-i-lechenie-1> (In Russ.).
17. Kryukov AI, Zarpkin GYu, Zairatyants OV. Age-related changes of the pharyngeal amygdala in adults. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2017;82(4):22-24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino201782422-24>
18. Trukhin DV, Kim IA, Nosulya EV, Zubareva EA, Garashchenko TI. The use of ultrasound examination in otorhinolaryngology and diseases of the head and neck. *Medical Council*. 2020;(11):91-99. [date of access: 06.10.2022]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-ultrazvukovogo-metoda-issledovaniya-v-otorinolaringologii-i-pri-zabolevaniyah-organov-golovy-i-shei-obzor-literatury> (In Russ.).
19. Abdulkirimov HT, Alekseenko SI, Artyushkin SA, Vladimirova TY, Garashchenko TI, Gurov AV, et al. Resolution of the Council of Experts of the National Medical Association of Otorhinolaryngologists on the problems of pathology of the lymphopharyngeal ring. *Russian otorhinolaryngology*. 2020;(1):127-130. [date of access: 07.10.2022]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-soveta-ekspertov-natsionalnoy-meditsinskoy-assotsiatsii-otorinolaringologov-po-problemam-patologii-limfoglotochnogo> (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Шляга Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6849-2951>
e-mail: Irina.Shljaga@gmail.com

Межейникова Марина Олеговна, ассистент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3267-5542>
e-mail: miazheinikavamaryna@gmail.com

Челебиева Наталья Петровна, ассистент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4892-2499>
e-mail: chel.natalia@mail.ru

Irina D. Shlyaga, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6849-2951>
e-mail: Irina.Shljaga@gmail.com

Maryna O. Miazheinskaya, Assistant Lecturer at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3267-5542>
e-mail: miazheinikavamaryna@gmail.com

Natallia P. Cheliabiyeva, Assistant Lecturer at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4892-2499>
e-mail: chel.natalia@mail.ru

Главацкая Ирина Петровна, ассистент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8925-4296>

e-mail: ira.ilyashenko.89@gmail.com

Шалыга Игорь Федорович, врач-патологоанатом, ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8229-8001>

e-mail: ira.ilyashenko.89@gmail.com

Iryna P. Hlavatskaya, Assistant Lecturer at the Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8925-4296>

e-mail: ira.ilyashenko.89@gmail.com

Igor F. Shalyga, Pathologist at Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8229-8001>

e-mail: ira.ilyashenko.89@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Межейникова Марина Олеговна

e-mail: miazheirikavamaryna@gmail.com

Maryna O. Miazheirikava

e-mail: miazheirikavamaryna@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 08.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 11.01.2023

Принята к публикации / Revised 22.02.2023



Клинико-иммунологические и нейрофизиологические корреляции при паранеопластической полинейропатии, обусловленной мелкоклеточным раком легких

В. В. Пономарев¹, Е. В. Редуто²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

²Брестская центральная поликлиника, г. Брест, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить корреляционные связи между неврологическими, иммунологическими и нейрофизиологическими признаками паранеопластической полинейропатии (ППНП), обусловленные мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ), для улучшения качества диагностики этой патологии.

Материалы и методы. Результаты клинического, иммунологического (анти-Hu) и нейрофизиологического (электромиография (ЭМГ), электронейромиография (ЭНМГ), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП)) обследования 61 пациента с ППНП, обусловленной МКРЛ.

Результаты. Установлено, что сенсорные нарушения в конечностях являются первыми и облигатными клиническими симптомами ППНП, которые предшествуют первичной диагностике МКРЛ в 56 % за 3–12 месяцев, характеризуются преобладанием снижения поверхностной чувствительности в виде дистальной гипестезии в 70 % случаев. Моторная форма характеризуется более старшим возрастом пациентов — 67 [57; 74] лет, чем сенсорная (60 [32; 79] лет) и сенсомоторная (58 [49; 69] лет; $p < 0,05$). Моторные нарушения в конечностях встречаются в 46 % случаев, проявляются легкими симметричными дистальными парезами ног и субклиническим поражением двигательных нервов верхних конечностей по результатам ЭНМГ ($p < 0,001$). Выявление анти-Hu в плазме высоко коррелирует со значительным увеличением показателей латентности и уменьшением амплитудных показателей компонента N22 при проведении ССВП, что указывает на поражение аксонов сенсорных нервов конечностей ($p < 0,05$). Изменения амплитудных показателей при сохраненных скоростных показателях нервов по результатам ЭНМГ указывают на аксональный тип поражения ($p < 0,05$), что в сочетании с выявлением анти-Hu в плазме является патогномичными признаками паранеопластического характера процесса.

Заключение. В результате проведенного исследования были выявлены клинико-иммунологические и нейрофизиологические особенности различных форм ППНП. Полученные корреляции позволяют более точно и своевременно диагностировать соответствующий вид патологии нервов и вовремя заподозрить развитие онкологического заболевания. Выявленные изменения показателей N22 компонента ССВП могут служить маркером аксонального поражения периферических нервов, что с высокой диагностической эффективностью обосновывает целесообразность включения в протокол ЭНМГ-исследования для верификации дополнительных признаков, характерных для ППНП.

Ключевые слова: паранеопластическая полинейропатия, мелкоклеточный рак легких

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 выполнялось в рамках инициативной темы НИР «Клинико-иммунологическая, электронейромиографическая диагностика паранеопластической полинейропатии», зарегистрированной в Государственном реестре НИОК(Т)Р, № 20192879 от 25.05.2019 г.

Для цитирования: Пономарев ВВ, Редуто ЕВ. Клинико-иммунологические и нейрофизиологические корреляции при паранеопластической полинейропатии, обусловленной мелкоклеточным раком легких. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):75–83. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-09>

Clinical-immunological and neurophysiological correlations in paraneoplastic polyneuropathy caused by small cell lung cancer

Vladimir V. Ponomarev¹, Eugeni V. Reduto²

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

²Brest Central Polyclinic, Brest, Belarus

Abstract

Objective. To study the correlation between the neurological, immunological and neurophysiological signs of paraneoplastic polyneuropathy (PPNP) caused by small cell lung cancer (SCLC), to improve the quality of diagnosis of this pathology.

Materials and methods. Clinical, immunological (anti-Hu) and neurophysiological (electromyography (EMG), electroneuromyography (ENMG), somatosensory evoked potentials (SSEP)) examination of 61 patients with PPNP caused by SCLC are presented.

Results. It was established that sensory disorders in the limbs are the first and obligate clinical symptoms of PPNP, which precede the initial diagnosis of SCLC in 56% in 3-12 months, characterized by a predominance of a decrease in surface sensitivity in the form of distal hypoesthesia in 70% of cases. The motor form is characterized by an older age (67 years) than the sensory (60 years) and sensorimotor (58.0 years, $p < 0,05$). Motor disorders in the limbs occur in 46% of cases, manifested by mild symmetrical distal paresis of the legs and subclinical damage to the motor nerves of the upper extremities according to the results of ENMG ($p < 0,001$). Detection of anti-Hu in plasma is highly correlated with a significant increase in latency and a decrease in amplitudes component N22 in the conduct of SSEP, which indicates the defeat of the axons of the sensory nerves of the limbs ($p < 0,05$). Changes in amplitude parameters, with preserved speed indicators of nerves according to the results of ENMG indicate an axonal type of lesion ($p < 0,05$), which, in combination with the detection of anti-Hu in plasma, are pathognomonic signs of the paraneoplastic nature of the process.

Conclusion. As a result of the study, clinical, immunological and neurophysiological features of various forms of PPNP were identified. The obtained correlations make it possible to diagnose the corresponding type of nerve pathology more accurately and in a timely manner and to suspect the development of oncological disease in time. The revealed changes in the indicators of the N22 component of SSEP can serve as a marker of axonal lesion of peripheral nerves, which with high diagnostic efficiency justifies the expediency of inclusion in the protocol of the ENMG study for verification of additional signs characteristic of PPNP.

Keywords: *paraneoplastic polyneuropathy, small cell lung cancer*

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. Authors claim no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the initiative theme of the research «Clinical and immunological, electroneuromyographic diagnostics of paraneoplastic polyneuropathy», registered in the State Register of NIOC (T) R No. - 20192879 of 25.05.2019.

For citation: Ponomarev VV, Reduto EV. Clinical-immunological and neurophysiological correlations in paraneoplastic polyneuropathy caused by small cell lung cancer. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):75–83. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-09>

Введение

Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) представляют собой гетерогенную группу онкоассоциированных заболеваний нервной системы, развивающихся на доклинической и клинической стадиях опухолевого процесса различной локализации [1–12]. В настоящее время интерес онкологов и неврологов во всем мире к данной проблеме возрастает. Ранее считалось, что ПНС развиваются только при уже установленном ранее раковом процессе, наличии специ-

фических жалоб, очаговой неврологической симптоматики и идентифицированных онкомаркерах [8]. Однако на сегодняшний день доказано, что неврологические нарушения, характерные для ПНС, при различных локализациях рака могут на несколько месяцев или даже лет предшествовать клинической стадии опухоли либо формироваться параллельно с ней [3, 5, 12].

Несмотря на сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости онкопатологией [13], распространенность ППНП достоверно не из-

вестна. Согласно эпидемиологическим данным, ПНС встречаются во всех странах мира, в любом возрасте (типично — в возрасте 55–65 лет [14]), не имеют географических, национальных отличий, преобладают у женщин в соотношении 3:1 [11]. По мнению большинства исследователей, ПНС относятся к числу редких болезней, так как развиваются менее чем у 1 % пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации [1, 9]. Тем не менее актуальность изучения проблемы ПНС связана с тем, что присоединение неврологической симптоматики существенно усугубляет тяжесть клинических проявлений онкопатологии [6], ухудшает прогноз и в части случаев является самостоятельной причиной смерти таких пациентов [10].

Паранеопластические полинейропатии (ППНП, синдром Денни-Брауна, G13.0 или G63.1 по МКБ-10) считаются самой частой клинической формой ПНС, составляя в структуре этой патологии 20–50 % всех случаев [5, 9, 10]. У взрослых ППНП чаще развиваются при МКРЛ [2, 3, 12]. Клинические проявления ППНП отличаются существенным полиморфизмом вследствие наличия у пациентов моторных, сенсорных и вегетативных симптомов поражения периферических нервов в различных комбинациях. Доказано, что причины формирования ППНП носят иммунологический (аутоиммунный) характер. Идентифицировано несколько аутоантигенов, аутоантител при МКРЛ и ППНП, среди которых более специфичны анти-Hu (Anna1) и анти-CV2 (CRMP5) [7, 8, 11]. Помимо определения данных аутоантител для диагностики ППНП применяют нейрофизиологические методики, в том числе игольчатую ЭМГ, стимуляционную ЭНМГ и ССВП [6].

Цель исследования

Изучить корреляционные связи между неврологическими, иммунологическими и нейрофизиологическими признаками ППНП, обусловленные МКРЛ, для улучшения качества диагностики этой патологии.

Материалы и методы

С января 2014 г. по август 2019 г. наблюдали 61 пациента с ППНП, составивших основную группу (ОГ). В обследуемой группе мужчин было 50 (82 %), женщин — 11 (18 %). Возраст пациентов составлял от 32 до 79 лет (медиана — 60,4 года).

Критерии включения пациентов в ОГ: гистологически подтвержденный диагноз МКРЛ; возраст от 18 до 80 лет; диагноз полинейропатии, установленный согласно критериям Американской академии нервно-мышечной и электродиагностической медицины (2012 г.).

При сборе анамнеза заболевания установлено, что длительность ППНП составляла 3 [0,5–24] месяца, причем у 34 пациентов (56 %) неврологические нарушения предшествовали первичной диагностике МКРЛ сроком до двух лет, а у остальных пациентов сформировались одновременно.

Критерии исключения из ОГ: отсутствие гистологического подтверждения диагноза МКРЛ; ранее проведенные курсы иммуносупрессивной терапии и (или) лучевой терапии по поводу МКРЛ; текущая бактериальная, грибковая или вирусные инфекции; гепатит С и ВИЧ в анамнезе; наличие метастатического поражения нервной системы (метастазы в головном и спинном мозге, костях скелета, по ходу периферических нервных стволов), сопровождающееся неврологическими проявлениями; полинейропатии иного генеза (токсическая, дисметаболическая, диабетическая, наследственная, аутоиммунная); боковой амиотрофический склероз; алкогольная, никотиновая и наркотическая зависимость; декомпенсация соматической патологии; другие соматические и неврологические аутоиммунные заболевания.

Контрольную группу (КГ) составили 30 пациентов, страдавших МКРЛ, но не имевших неврологических симптомов, соответствующих диагнозу полинейропатии: мужчин — 87 % (26 человек), женщин — 13 % (4 человека). Медиана возраста в КГ составила 59,5 [36; 74] года. По возрасту и полу между ОГ и КГ не было статистически значимых различий.

Пациенты ОГ и КГ подвергались стандартному неврологическому осмотру. Для определения сенсорных нарушений в конечностях, характерных для ППНП, и степени их выраженности использовали ряд опросников и шкал:

Расстройства чувствительности анализировали с помощью опросника определения боли — «PainDetect».

Шкала неврологических симптомов (Neurological Symptom Score — NSS).

Модифицированная шкала нейропатического дисфункционального счета (modified Neuropathy Disability Score — NDSm).

Для исследования двигательного и смешанного дефицита использовали шкалу количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Scale for Muscle Strength — MRC) и моторной силы — субшкалу NIS).

Боль оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Нейропатические изменения оценивали с помощью Лидской шкалы оценки нейропатических симптомов (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — LANSS).

Сенсорную, моторную или сенсомоторную форму ППНП определяли клинически по степени преобладания соответствующих неврологических симптомов.

Наряду с рутинными исследованиями крови, мочи, биохимическим анализом крови всем пациентам ОГ и КГ в плазме крови определяли anti-Hu антитела методом иммуноблоттинга «Вестерн-блот, Euroimmun» (Германия). Предельный титр антител устанавливали при разведении образца 1:100.

ССВП, ЭНМГ, ЭМГ регистрировали с помощью нейрофизиологического комплекса Нейро-МВП (Нейрософт, Россия) по стандартной методике. Тестировали сенсорные и моторные порции срединного и локтевого нервов на верхних конечностях, малоберцового и большеберцового нервов — на нижних конечностях с дополнительным исследованием их сенсорных ветвей (поверхностного малоберцового и икроножного нервов). При исследовании моторных нервов анализировали амплитуду М-ответа, площадь, форму, длительность негативной фазы М-ответа, блок проведения возбуждения, порог появления М-ответа, скорость распространения импульса и латентность М-ответа. ЭМГ выполняли для исключения паранеопластического поражения мышц конечностей.

Статистическую и графическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 12, MedCalc и Microsoft Excel. В случае нормального распределения количественных признаков согласно критерию Шапиро – Уилка применяли t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ, а данные представлялись в виде среднего арифметического (M) ± стандартное отклонение (SD). Количественные признаки, имеющие ненормальное распределение, анализировали с помощью непараметрических методов Н-критерия Краскела – Уоллиса, U-критерия Манна – Уитни с z аппроксимацией, критерия Фридмана и Т-критерия Вилконсона. Данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25–75 %). Для сравнения двух групп по количественному признаку и при исследовании таблиц сопряженности использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок или U-критерий Манна – Уитни; по качественному признаку — критерий χ^2 , точный критерий Фишера, критерий Пирсона, поправка Йетса и критерий МакНемара. В случае количественного сравнения трех и более групп использовали Н-критерий Краскела – Уоллиса. Данный критерий является обобщением U-критерия Манна – Уитни на случай k-несвязанных выборок ($k > 2$) и предназначен для оценки различий од-

новременно между тремя, четырьмя и т. д. выборками по уровню какого-либо признака. Связь двух признаков с распределением, отличным от нормального, определяли методом ранговой корреляции Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (r). При использовании коэффициента ранговой корреляции условно рассчитывали тесноту связи между признаками, считая значения коэффициента меньше 0,3 — признаком слабой корреляции; значения более 0,3, но менее 0,7 — признаком умеренной корреляции, а значения 0,7 и более — признаком высокой корреляции.

Определение пороговых значений исследуемых показателей и их диагностическую информативность проводили с помощью ROC-анализа. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) использовали для определения точности предсказаний модели путем построения графика чувствительности в зависимости от значения (1 минус специфичность) теста классификации. Полная площадь под данной ROC-кривой является статистическим показателем, который представляет собой вероятность правильного прогноза при наблюдении тестовой переменной. При использовании всех тестов и критериев определялась вероятность справедливости нулевой гипотезы — p (отсутствие различий групп). Критическое значение нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У большинства обследованных пациентов ОГ с сенсорной и сенсомоторной ППНП (40 пациентов — 75 %) заболевание дебютировало чувствительными нарушениями в стопах, представленные преимущественно в виде расстройств поверхностной чувствительности. Сочетанное нарушение поверхностной и глубокой чувствительности в конечностях имело место у 17 (33 %) пациентов с сенсорной и сенсомоторной ППНП, в то время как у 36 пациентов (67 %) выявлены изолированные нарушения различных видов поверхностной чувствительности. Среди них преобладала гипестезия у 37 (70 %) пациентов. Реже наблюдали парестезию у 11 (21 %), гиперестезию — у 2 (4 %), гиперпатию — у 1 (2 %), гипоалгезию — у 27 (51 %), аллоднию — у 2 пациентов (4 %). Важно подчеркнуть, что при этом в ОГ не выявлено случаев изолированного расстройства глубокой чувствительности в ногах.

Следует отметить, что в группе с сенсорной и сенсомоторной ППНП положительный результат наличия нейропатического компонента боли, по данным PD (> 90 %), был выявлен только у 4 (7,5 %) обследованных, однако у 13 пациентов (24 %) отмечалась неопределенность нали-

чия нейропатического компонента боли. В то же время у значительной части пациентов (68,5 %) не было признаков нейропатического болевого синдрома (< 15 %) в соответствии с опросником PD. Согласно данным опросника NSS, только у 16 пациентов (30 %) выявлены умеренные признаки полинейропатии, в то время как у большинства пациентов (37 человек, 70 %) симптомы полинейропатии носили легкий характер.

Поражение моторных нервов в виде парезов конечностей в ОГ выявлено у 28 пациентов (46 %). При этом изолированное поражение нижних конечностей было диагностировано у 16 пациентов (26 %) и у 12 пациентов (20 %) парезы диагностированы в руках и ногах. Сила мышц, по данным моторной субшкалы NISm, была снижена не более чем на 25 % от нормы. По данным шкалы моторных нарушений MRC, сила в конеч-

ностях снижалась не более чем до 4 баллов по отдельным, преимущественно дистальным мышцам конечностей.

Анализ возраста пациентов с разными клиническими формами ППНП выявил статистически значимое различие медианы показателей у пациентов с сенсорными, сенсомоторными и моторными нарушениями (тест Краскела – Уоллиса, $H = 7,215$, $p = 0,027$). У пациентов с моторной формой ППНП медиана возраста была статистически значительно выше (67 [57; 74] лет ($p = 0,002$)), чем у пациентов с сенсорной (60 лет [32; 79] лет) и сенсомоторной (58 [49; 69] лет) типами изменений ($p < 0,05$).

Изучены корреляционные связи между чувствительными нарушениями в конечностях и различными клиническими формами ППНП. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительный статистический анализ полученных результатов по различным шкалам (NDS, NISs, PD, LANSS, NSS) пациентов с сенсорными и сенсомоторными типами ППНП (Me, Q_{25} – Q_{75})

Table 1. Comparative statistical analysis of the results of the scales of patients with sensory and sensorimotor types of PPNP (Me, Q_{25} – Q_{75})

Шкала (сумма баллов)	Клинический тип заболевания		Статистическая значимость различий (p, тест Манна – Уитни, U, p)
	сенсорный (n = 33)	сенсомоторный (n = 20)	
NDS (норма 0)	10,0 [5,0; 15,0]	15,0 [8,0; 20,0]	U = 133,5, z = -3,60, p = 0,0067
NISs (норма 0)	11,0 [3,0; 20,0]	16,0 [8,0; 26,0]	U = 172, z = -2,89, p = 0,00386
PD (норма 0)	9,0 [0,0; 21,0]	10,0 [0,0; 20,0]	U = 289, z = -0,60, p = 0,548
LANSS (норма 0)	5,0 [3,0; 10,0]	4,0 [0,0; 10,0]	U = 243,5, z = 1,57, p = 0,114
NSS (норма 0)	4,0 [3,0; 7,0]	4,0 [3,0; 6,0]	U = 295, z = 0,63, p = 0,529

Примечание. p — статистическая значимость различий медианы сумм баллов шкал NDS, PD, LANSS, NSS и сенсорной субшкалы NISs для определения чувствительных нарушений обследуемых пациентов с сенсорными и сенсомоторными типами ППНП

Из данных таблицы 1 следует, что в ОГ имеются статистически значимые различия в выраженности сенсорных нарушений по шкалам NDS и NISs между пациентами с сенсорной ППНП и сенсомоторной ППНП (тест Манна – Уитни для шкалы NDS $U = 133,5$, $z = -3,60$, $p = 0,0067$; для субшкалы NISs $U = 172$, $z = -2,89$, $p = 0,00386$). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном поражении чувствительных нервов у пациентов с сенсорной и сенсомоторной формой ППНП.

Проведен корреляционный анализ на наличие взаимосвязи показателей выше представ-

ленных опросников и шкал с данными амплитудных ответов сенсорных нервов по данным ЭНМГ. Нами установлено, что показатели латентности чувствительных и двигательных М-ответов по исследуемым нервам не имели статистически значимых различий при различных формах ППНП.

Нами проведено дополнительное исследование для поиска взаимосвязей показателей выраженности нарушения поверхностной и глубокой чувствительности с амплитудными показателями ЭНМГ у пациентов с сенсорной и сенсомоторной ППНП. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ взаимосвязи между показателями NDS, сенсорной субшкалой NISs и показателями ЭНМГ у пациентов с сенсорной и сенсомоторной ППНП методом последовательного определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена
 Table 2. Analysis of the relationship between NDS indicators, the NISs sensory subscale and ENMG indicators in patients with sensory and sensorimotor PPNP by sequential determination of the Spearman rank correlation coefficient

Исследуемая корреляция	Группа пациентов с сенсорной и сенсомоторной ППНП (n = 53)	
	коэффициент Спирмена r_s	статистическая значимость различий, p
NDS ₁ & S-ответ n. Medianus	$r_{s1} = -0,9682$	p < 0,001
NDS ₁ & S-ответ n. Ulnaris	$r_{s1} = -0,9253$	p < 0,001
NDS ₁ & S-ответ n. Suralis	$r_{s1} = -0,9492$	p < 0,001
NDS ₁ & S-ответ n. Peroneus superficialis	$r_{s1} = -0,9675$	p < 0,001
NISs ₁ & S-ответ n. Medianus	$r_{s2} = -0,9911$	p < 0,001
NISs ₁ & S-ответ n. Ulnaris	$r_{s2} = -0,9645$	p < 0,001
NISs ₁ & S-ответ n. Suralis	$r_{s2} = -0,9819$	p < 0,001
NISs ₁ & S-ответ n. Peroneus superficialis	$r_{s2} = -0,9861$	p < 0,001
NDS ₂ & S-ответ n. Medianus	$r_{s3} = -0,8861$	p < 0,001
NDS ₂ & S-ответ n. Ulnaris	$r_{s3} = -0,8711$	p < 0,001
NDS ₂ & S-ответ n. Suralis	$r_{s3} = -0,9618$	p < 0,001
NDS ₂ & S-ответ n. Peroneus superficialis	$r_{s3} = -0,9089$	p < 0,001
NISs ₂ & S-ответ n. Medianus	$r_{s4} = -0,9352$	p < 0,001
NISs ₂ & S-ответ n. Ulnaris	$r_{s4} = -0,9485$	p < 0,001
NISs ₂ & S-ответ n. Suralis	$r_{s4} = -0,9817$	p < 0,001
NISs ₂ & S-ответ n. Peroneus superficialis	$r_{s4} = -0,9665$	p < 0,001

Примечание. NISs₁, NDS₁ — шкалы выраженности чувствительных нарушений у пациентов с сенсорной ППНП; NISs₂, NDS₂ — шкалы выраженности чувствительных нарушений у пациентов с сенсомоторной ППНП

Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о наличии статистически достоверной высокой обратной корреляционной связи медианы показателей шкалы NDS₁ и медианы показателей сенсорной субшкалы NIS₁ с амплитудными показателями чувствительных нервов пациентов с сенсорной ППНП (n. Medianus $r_{s1} = -0,9682$; n. Ulnaris $r_{s1} = -0,9253$; n. Suralis $r_{s1} = -0,9492$; n. Peroneus superficialis $r_{s1} = -0,9675$; n. Medianus $r_{s2} = -0,9911$; n. Ulnaris $r_{s2} = -0,9645$; n. Suralis $r_{s2} = -0,9819$; n. Peroneus superficialis $r_{s2} = -0,9861$; p < 0,001). Так, по данным субшкалы NISs₁, чувствительные нарушения у пациентов с сенсорной ППНП затрагивали только нижние конечности у 19 пациентов (58 %) с 8 [3; 12] баллами, а у 14 пациентов (42 %) нарушения были вы-

явлены во всех конечностях с 17 [12; 20] баллами (Me, Q₂₅–Q₇₅, тест Манна – Уитни, p < 0,001). Статистически достоверная высокая обратная корреляционная связь медианы показателей шкалы NDS₂ и медианы показателей сенсорной субшкалы NISs₂ с амплитудными показателями сенсорных нервов была обнаружена и у пациентов с сенсомоторной ППНП (n. Medianus $r_{s3} = -0,8861$; n. Ulnaris $r_{s3} = -0,8711$; n. Suralis $r_{s3} = -0,9618$; n. Peroneus superficialis $r_{s3} = -0,9089$; n. Medianus $r_{s4} = -0,9352$; n. Ulnaris $r_{s4} = -0,9485$; n. Suralis $r_{s4} = -0,9817$; n. Peroneus superficialis $r_{s4} = -0,9665$; p < 0,001). По данным сенсорной субшкалы NISs₂, у пациентов с сенсомоторной ППНП чувствительные нарушения затрагивали только нижние конечности у 12 пациентов (60 %) с 13 [8; 7]

баллами, а у 8 пациентов (40 %) нарушения были выявлены во всех конечностях с 22 [18; 26] баллами (Me, Q_{25} – Q_{75} , тест Манна – Уитни, $p < 0,001$). Полученные данные подтверждают мнение других исследователей [3, 5, 12] о том, что использование ЭНМГ в диагностике ППНП выявляет поражение сенсорных нервов верхних конечностей преимущественно аксонального характера.

Результаты иммунологических анализов в ОГ выявили только у 10 (16,4 %) пациентов положительный ответ на anti-Hu антитела. Эти данные оказались существенно ниже, чем аналогичные результаты других исследователей [8, 12]. Вероятно, это связано с высоким предельным титром антител (1:100), предлагаемым используемым нами набором «Вестерн-блот».

Среди серопозитивных к anti-Hu оказалось 7 (70 %) пациентов ОГ с изолированными сенсорными нарушениями, характерными для ППНП, 2 (20 %) пациента с сенсомоторными нарушениями и 1 пациент (10 %) имел только двигательные нарушения в конечностях.

Для выявления корреляционных связей нами проведен сравнительный статистический анализ (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) ССВП показателей пациентов ОГ (10 человек) с антинеурональными антителами anti-Hu в плазме крови с пациентами (51 человек) с отрицательными результатами на антинеурональные антитела anti-Hu по показателям латентности и величине амплитуд компонента N22 ССВП. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Анализ амплитудных показателей и показателей латентности компонента N22 ССВП у пациентов с серопозитивными и серонегативными результатами на антинеурональные anti-Hu антитела в плазме крови (Me, Q_{25} – Q_{75})

Table 3. Analysis of amplitude values and latency indices of the N22 component of SSEP in patients with seropositive and seronegative results for antineuronal anti-Hu antibodies in the blood plasma (Me, Q_{25} – Q_{75})

ССВП показатель	Основная группа (диагностировано отсутствие anti-Hu антител) (n = 51)	Основная группа (серопозитивные anti-Hu антитела) (n = 10)	Статистическая значимость различий (p, U-тест Манна – Уитни, p)
Латентность ответа N22 (мс)	24,2 [21,3; 26,7]	26,2 [22,4; 26,8]	U = 778,5 z = -1,5, p = 0,134
Амплитуда ответа N22 (мкВ)	0,34 [0,1; 1,1]	0,23 [0,1; 1,1]	U = 851, z = 1,16, p = 0,242

Из представленных в таблице 3 данных следует, что у пациентов ОГ с серопозитивным результатом на антинеурональные антитела медиана амплитуд компонента N22 ССВП (0,23 [0,1; 1,1] мкВ) была статистически значимо ниже, а медиана показателей латентности компонента N22 ССВП (26,2 [22,4; 26,8] мс) существенно выше, чем аналогичные показатели у пациентов ОГ с серонегативными результатами на наличие антинеурональные антитела ($p < 0,05$). Полученные данные являются доказательством того, что значительное увеличение показателей латентности и уменьшение амплитудных показателей компонента N22 при проведении ССВП у пациентов с ППНП указывают на высокую корреляционную связь этих исследований в диагностике данной патологии.

Дополнительно проведен сравнительный статистический анализ (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) клинической характеристики чувствительных нарушений по результатам шкал у пациентов ОГ с сенсорной ППНП с наличием или отсутствием антинеурональных антител (anti-Hu). Результаты представлены в таблице 4.

Из данных таблицы 4 следует, что имеют место статистически значимые различия между выраженностью сенсорных нарушений с увеличением медианы баллов по результатам шкал NDS (14,4 [2,0; 20,0] балла), NISs (18,2 [0,0; 26,0] балла), PD (14,8 [12,0; 21,0] балла), NSS (5,1 [5,0; 7,0] балла) и отсутствие статистически значимых отличий по шкале LANSS (8,0 [8,0; 10,0] балла) между пациентами с серопозитивными и серонегативными результатами на антинеурональные anti-Hu антитела с сенсорной ППНП ($p < 0,05$). Полученные данные доказывают наличие более выраженных чувствительных расстройств у пациентов с сенсорной ППНП с диагностированными в плазме крови аутоантителами (anti-Hu). Серонегативные результаты на наличие anti-Hu антитела у пациентов ОГ вероятно указывают на более низкую концентрацию в плазме крови, что клинически проявляется меньшей выраженностью сенсорных симптомов ППНП.

Таблица 4. Сравнительный статистический анализ медиан баллов по шкалам пациентов ОГ с сенсорной ППНП с серопозитивными и серонегативными результатами на антинейрональные anti-Hu антитела в плазме крови (Me, Q_{25} – Q_{75})
 Table 4. Comparative statistical analysis of median scores on the scales of OG patients with sensory PPNP with seropositive and seronegative results for antineuronal anti-Hu antibodies in the blood plasma (Me, Q_{25} – Q_{75})

Шкала (сумма баллов)	Клинический тип заболевания		Статистическая значимость различий (p, U-тест Манна – Уитни, p)
	основная группа (серонегативные anti-Hu антитела) (n = 51)	основная группа (серопозитивные anti-Hu антитела) (n = 10)	
NDS (норма 0)	9,0 [5,0; 14,0]	14,4 [14,0; 15,0]	U = 1,5, z = –3,92, p = 0,001
NISs (норма 0)	10,0 [3,0; 17,0]	18,2 [17,0; 20,0]	U = 0,5 z = –3,96, p = 0,001
PD (норма 0)	8,0 [0,0; 12,0]	14,8 [12,0; 21,0]	U = 0,5, z = –3,96, p = 0,001
LANSS (норма 0)	4,0 [3,0; 8,0]	8,0 [8,0; 10,0]	U = 5, z = –3,76, p = 0,0016
NSS (норма 0)	3,0 [3,0; 4,0]	5,1 [5,0; 7,0]	U = 0, z = –3,98, p = 0,001

Заключение

1. Пациенты с моторной формой ППНП характеризуются более старшим возрастом (67 [57;74] лет), чем при сенсорной (60 [32; 79] лет) и сенсомоторной формах (58 [49; 69] лет) ППНП (тест Краскела – Уоллиса, $H = 7,215$, $p = 0,027$).

2. У пациентов с ППНП сенсорные нарушения в конечностях являются первыми и облигатными клиническими симптомами, которые предшествуют первичной диагностике МКРЛ в 56 % за 3–12 месяцев и характеризуются преобладанием снижения поверхностной чувствительности в виде дистальной гипестезии в 70 % случаев (тест Манна – Уитни для шкалы NDS $U = 133,5$, $z = -3,60$, $p = 0,0067$; для субшкалы NISs $U = 172$, $z = -2,89$, $p = 0,00386$).

3. Моторные нарушения в конечностях у пациентов с ППНП встречаются реже (46 %), проявляются легкими симметричными дистальными парезами ног и субклиническим поражением двигательных нервов верхних конечностей по результатам ЭНМГ (Me, Q_{25} – Q_{75} , тест Манна – Уитни, $U = 2$, $z = -3,57$, $p < 0,001$).

4. Выявление антинейрональных антител (анти-Hu) в плазме крови у пациентов с ППНП высоко коррелирует со значительным увеличе-

нием показателей латентности и уменьшением амплитудных показателей компонента N22 при проведении ССВП (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$), что указывает на поражение аксонов сенсорных нервов конечностей.

5. Изменения амплитуды М-ответа при сохраненных скоростных показателях нервов по результатам ЭНМГ подтверждает аксональный тип поражения ($p < 0,05$), что в сочетании с выявлением антинейрональных антител в плазме крови у пациентов является патогномичными признаками паранеопластического характера полинейропатии.

В результате проведенного исследования были выявлены клинико-иммунологические и нейрофизиологические особенности различных форм ППНП. Полученные корреляции позволяют более точно и своевременно диагностировать соответствующий вид патологии нервов и вовремя заподозрить развитие онкологического заболевания. Выявленные изменения показателей N22 компонента ССВП могут служить маркером аксонального поражения периферических нервов, что с высокой диагностической эффективностью обосновывает целесообразность включения в протокол ЭНМГ-исследования для верификации дополнительных признаков, характерных для ППНП.

Список литературы

1. Евтушенко СК. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика, лечение). *Международный неврол. журн.* 2011;(8):9-21.
 2. Королева ЕС. Паранеопластическая полинейропатия у больных раком легкого и молочной железы: автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2013. 27 с.

3. Королева ЕС, Лосенков ИС, Алифинова ВМ, и др. Диагностика паранеопластической полинейропатии у больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(4):93-96.

4. Пономарев ВВ, Селицкий ММ, Редуто, ЕВ, Лукашевич НВ. Аутоиммунные полинейропатии и множественные мононейропатии. Минск; 2021. 39 с.
5. Шнайдер НА, Дыхно ЮА, Ежилова ВВ. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. *Сибирский онкологический журн.* 2011;(3):82-89.
6. Чертоусова АЕ, Черникова ИВ. Паранеопластические нейромышечные синдромы на амбулаторно-поликлиническом уровне. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;(3):72-82.
7. Antoine J.-C, Camdessanche J.-P. Paraneoplastic neuropathy. *Nerve, neuromuscular junction and neuron disease.* 2017;30(10):1-9.
8. Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain.* 2002;125 (Pt. 1):166-175.
9. Ducray F, Graus F, Vigliani MC, et al. Delayed onset of a second paraneoplastic neurological syndrome in eight patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:937-939.
10. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurological syndrome in the PNS Euronetwork database. *Arch Neurol.* 2010;67:330-335.
11. Rossinol T, Graus F. Paraneoplastic neurologic syndrome. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* 2008. Humana Press Totowa. P. 421-426.
12. Tian J, Cuifang C, Miao R, et al. Single-center Retrospective Analysis of Paraneoplastic Syndromes with Peripheral Nerve Damage. *Brain Sci.* 2022;12(12):1656.
13. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, et al. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Oct 11;4(1):31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0027-2>
14. Ogata, H. Anti-nodal/paranodal antibodies in human demyelinating disorders. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2020;11:41-47. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen3.12567>
15. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2029;16:535-548. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0194-4>

References

1. Evtushenko SK. Paraneoplastic neurological syndromes (clinic, diagnostics, treatment). *Mezhdunar neurol journal.* 2011;(8):9-21. (in Russ.).
2. Koroleva ES. Paraneoplastic polyneuropathy in patients with lung and breast cancer: autoref. dis. cand. honey. Sciences. Tomsk, 2013. 27 p. (in Russ.).
3. Koroleva ES, Losenkov IS, Alifirova VM, et al. Diagnosis of paraneoplastic polyneuropathy in patients with breast cancer and small cell lung cancer. *J. Neurology and Psychiatry named S.S. Korsakov.* 2014;114(4): 93-96. (in Russ.).
4. Ponomarev VV, Selitsky MM, Reduto EV, Lukashevich NV. Autoimmune polyneuropathies and multiple mononeuropathies. Minsk, 2002. 39 p. (in Russ.).
5. Schneider NA, Дыхно ЮА, Ежилова ВВ. Clinical heterogeneity of paraneoplastic neurological syndrome. *Sibir onkol journal.* 2011;(3):82-89. (in Russ.).
- Chertousova AE, Chernikova IV. Paraneoplastic neuromuscular syndromes at the outpatient level. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;(3):72-82.
7. Antoine J.-C, Camdessanche J.-P. Paraneoplastic neuropathy. *Nerve, neuromuscular junction and neuron disease.* 2017;30(10):1-9.
8. Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain.* 2002;125 (Pt. 1):166-175.
9. Ducray F, Graus F, Vigliani MC, et al. Delayed onset of a second paraneoplastic neurological syndrome in eight patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:937-939.
10. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurological syndrome in the PNS Euronetwork database. *Arch Neurol.* 2010;67:330-335.
11. Rossinol T, Graus F. Paraneoplastic neurologic syndrome. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* 2008. Humana Press Totowa. P. 421-426.
12. Tian J, Cuifang C, Miao R, et al. Single-center Retrospective Analysis of Paraneoplastic Syndromes with Peripheral Nerve Damage. *Brain Sci.* 2022;12(12):1656.
13. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, et al. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Oct 11;4(1):31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0027-2>
14. Ogata, H. Anti-nodal/paranodal antibodies in human demyelinating disorders. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2020;11:41-47. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen3.12567>
15. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2029;16:535-548. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0194-4>

Информация об авторах / Information about the authors

Пonomarev Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-0023>

e-mail: professor.ponomarev@gmail.com

Редуто Евгений Валентинович, врач-невролог, УЗ «Брестская центральная поликлиника», Брест, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4932-4204>

e-mail: reduto.evgen@gmail.com

Vladimir V. Ponomarev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery of BelMAPO

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-0023>

e-mail: professor.ponomarev@gmail.com

Evgeny V. Reduto, neurologist of the Brest Central Polyclinic

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4932-4204>

e-mail: reduto.evgen@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Редуто Евгений Валентинович

e-mail: reduto.evgen@gmail.com

Evgeny V. Reduto

e-mail: reduto.evgen@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 01.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 08.02.2023

Принята к публикации / Revised 23.02.2023



Хирургическая анатомия внутритазовых ветвей верхней ягодичной артерии у людей мезоморфного соматотипа

А. В. Кузьменко, В. Н. Жданович

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить данные по вариантам ветвления внутритазовой части верхней ягодичной артерии у людей мезоморфного соматотипа.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 48 трупов мужчин (возраст умерших — от 25 до 82 лет) и 30 трупов женщин (возраст умерших — от 28 до 78 лет), чья смерть наступила в результате случайных причин, не связанных с патологией органов таза. Для достижения цели исследования применялись следующие методы: инъекция сосудов, препарирование, статистическая обработка.

Результаты. Впервые установлена закономерность локализации анастомотических ветвей внутритазовой части верхней ягодичной артерии (ВЯА) у людей обоего пола мезоморфного соматотипа. При этом у мужчин 59,1 % всех анастомотических ветвей ВЯА располагаются в проксимальной трети, 36,4 % анастомозов — в средней трети этой артерии, 4,5 % артериальных соустьев — в дистальной трети *a. glutea superior*. У женщин артериальные соустья ответвляются от проксимальной трети внутритазовой части ВЯА в 66,6 % случаев, а в средней трети этой артерии — в 33,3 % случаев. ВЯА у мужчин мезоморфного соматотипа анастомозирует чаще, чем у женщин с аналогичным типом телосложения. Установлено, что внутритазовые ветви и анастомозы ВЯА у мужчин и женщин мезоморфного соматотипа преимущественно локализируются на протяжении проксимальных двух третей длины этой артерии. Получены новые данные по количеству отходящих от *a. glutea superior* в полости таза ветвей, таких как боковая крестцовая артерия (БКА), подвздошно-поясничная артерия (ППА), запирающая артерия (ЗА), средняя прямокишечная, нижняя мочепузырная артерии и *rami musculares* ВЯА. Установлено, что ВЯА наиболее часто является источником формирования боковой крестцовой артерии в полости таза у мужчин и женщин мезоморфного соматотипа.

Заключение. Представлены закономерности ветвления внутритазовой части ВЯА. Полученные результаты рекомендуется использовать при выполнении эндоваскулярной окклюзии ВЯА для остановки кровотечения из поврежденной дистальной трети этой артерии.

Ключевые слова: верхняя ягодичная артерия, внутритазовые анастомозы, полость таза

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кузьменко АВ, Жданович ВН. Хирургическая анатомия внутритазовых ветвей верхней ягодичной артерии у людей мезоморфного соматотипа. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):84–90. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-10>

Surgical anatomy of the intrapelvic branches of the superior gluteal artery in people of a mesohomomorphic somatotype

Alexander V. Kuzmenko, Vitaly N. Zhdanovich

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objectives. To explore data on branching variants of the intrapelvic part of the superior gluteal artery in people of mesohomomorphic somatotype.

Materials and methods. We used 48 male dead bodies (deceased aged 25 to 82) and 30 female dead bodies (deceased aged 28 to 78) whose deaths were the result of accidental causes unrelated to the pelvic organs pathology. The following methods were used to achieve the goal of the study: vascular injection, dissection, statistical processing.

Results. The pattern of localization of anastomotic branches of the intrapelvic part of the superior gluteal artery (SGA) in humans of both sexes of mesomorphic somatotype was established for the first time. In men, 59.1% of all anastomotic branches of the SGA are located in the proximal third, 36.4% of anastomoses are in the middle third of this artery, and 4.5% of arterial connections are in the distal third of *a. glutea superior*. In women, arterial anastomoses branch from the proximal third of the intrapelvic portion of the SGA in 66.6% of cases and in the middle third of this artery - in 33.3% of cases. The SGA in men of mesomorphic somatotype anastomoses more frequently than in women with the same type of build. It was found that intrathecal branches and anastomoses of the SGA in men and women of mesomorphic somatotype are predominantly localized along the proximal two thirds of this artery length. New data were obtained on the number of branches originating from *a. glutea superior* in the pelvic cavity, such as the lateral sacral artery (LSA), iliac-lumbar artery (ILA), obturator artery (OA), middle rectus, lower ureteric artery and rami musculares of the SGA. The SGA was found to be the most frequent source of lateral sacral artery formation in the pelvic cavity in men and women of mesomorphic somatotype.

Conclusions. The patterns of branching of the intrathecal part of the SGA are presented. The results obtained are recommended to be used for endovascular occlusion of the SGA to stop bleeding from the damaged distal third of this artery.

Keywords: *superior gluteal artery, intrapelvic anastomoses, pelvic cavity*

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

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Founding. Study was conducted without sponsorship.

For citation: Kuzmenko AV, Zhdanovich VN. *Surgical anatomy of the inferior gluteal artery in people of mesomorphic somatotype.* *Health and Ecology Issues.* 2023;20(1):84–90. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-10>

Введение

Результаты исследований, которые представляют данные по анатомии внутритазовой части ВЯА, описанные в научной литературе, являются востребованными среди специалистов хирургического профиля в связи с их прикладным значением [1, 2, 3, 4]. Однако авторы в своих специализированных работах, как правило, ограничиваются описанием констатации той или иной внутритазовой ветви *a. glutea superior*. При этом полученные данные в лучшем случае затрагивают изложение различия вариантов ветвления ВЯА в зависимости от пола людей, но не касаются вопросов топографии или частоты отхождения внутритазовых ветвей этой артерии в зависимости от типа телосложения человека [1, 2, 4, 5].

Важным фактом является то, что в настоящее время основным методом хирургического воздействия на артерии малого таза при коррекции их патологии являются эндоваскулярные виды оперативных вмешательств [6, 7, 8, 9, 10]. Для выполнения таких хирургических операций необходимо использовать как можно более точные сведения по топографии и вариантам отхождения ветвей внутренней подвздошной артерии (ВПА), чтобы снизить вероятность появления потенциальных послеоперационных осложнений.

В предлагаемой статье приводятся сведения, которые могут быть полезными при выполнении эндоваскулярных оперативных вмеша-

тельств, используемых при коррекции различных патологий и повреждений ВЯА у людей мезоморфного типа телосложения. Следует отметить, что в доступной научной литературе сведения о топографии внутритазовых ВЯА отсутствуют, что определило актуальность и новизну нашего исследования.

Цель исследования

Изучить данные по вариантам ветвления внутритазовой части верхней ягодичной артерии у людей мезоморфного соматотипа.

Материалы и методы

Данные по вариантной анатомии внутритазовой части ВЯА и ее ветвей были получены с помощью метода препарирования, который выполнили на 78 нефиксированных трупах мезоморфного соматотипа, в том числе 48 мужских и 30 женских. Выделение артерий малого таза проводили на обеих половинах туловища. При этом важным условием для отбора материала исследования являлось отсутствие у умерших обоого пола патологий в полости таза.

Оперативный доступ к ветвям ВПА осуществляли с помощью срединного разреза передней стенки живота от уровня мечевидного отростка грудины до лобкового симфиза. Перед процессом непосредственного выделения артерий малого таза вводили 60 мл раствора красной туши

в просвет общей подвздошной артерии. Введение контраста существенно повышало качество препарирования исследуемых сосудов и обеспечивало достаточно высокий уровень макрофотосъемки.

Установление принадлежности мужчин и женщин к мезоморфному типу телосложения осуществляли с помощью метода соматотипирования Никитюка Б. А. – Козлова А. И.

Нижнюю границу интервала для мезоморфного соматотипа у людей обоего пола рассчитывали по формуле:

$$M - 0,67 \times SD;$$

верхнюю границу интервала для этого типа телосложения мужчин и женщин устанавливали по формуле:

$$M + 0,67 \times SD,$$

где M — среднее арифметическое значение относительной ширины плеч мужчин или женщин;

SD — среднее квадратическое отклонение этого среднего арифметического значения относительной ширины плеч.

Числовые данные представлены в виде среднего значения (M) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Весь полученный массив цифровых данных систематизировался и обрабатывался в программе MedStat.

Результаты и обсуждение

Обобщение результатов настоящего исследования начинали с анализа данных, полученных в ходе препарирования на правой половине таза у мужчин мезоморфного соматотипа.

Установлено, что БКА формировалась из ВЯА в 54,2 % случаев (26 препаратов). Часть из этих *a. sacralis lateralis* отходила от задней стенки *a. glutea superior* (29,2 % случаев, 14 препаратов). БКА формировалась также из медиальной стенки ВЯА в 22,9 % случаев (11 препаратов). Кроме того, отмечен один случай ответвления *a. sacralis lateralis* от латеральной стенки *a. glutea superior*, что составляет частоту встречаемости, равную 2,1 % с таким вариантом строения. Отхождение БКА от задней стенки ВЯА не было обнаружено.

Важным фактом нашего исследования является то, что наблюдается неравномерная частота ответвления *a. sacralis lateralis* на протяжении внутритазовой части *a. glutea superior*. БКА отходила от проксимальной трети ВЯА в 27,1 % случаев (13 препаратов). Ответвление БКА от средней трети *a. glutea superior* было отмечено в 18,8 % случаев (9 препаратов). Формирование *a. sacralis lateralis* из дистальной трети ВЯА обнаружено в 8,3 % случаев (4 препарата).

На нашем материале установлено, что ППА формировалась из внутритазовой части ВЯА в 27,1 % случаев (13 препаратов). Среди этих

случаев удалось зафиксировать ответвление *a. iliolumbalis* от латеральной стенки *a. glutea superior* с частотой в 12,5 % (6 препаратов). Формирование ППА из задней стенки ВЯА установлено в 14,6 % случаев (7 препаратов). Необходимо подчеркнуть, что вариантов отхождения *a. iliolumbalis* от других стенок внутритазовой части ВЯА обнаружить не удалось.

В ходе препарирования было выявлено, что ППА ответвлялась от проксимальной трети внутритазовой части *a. glutea superior* в 16,6 % случаев (8 препаратов). Ответвление *a. iliolumbalis* от средней трети ВЯА нами выявлено в 6,3 % случаев (3 препарата). Формирование ППА из дистальной трети *a. glutea superior* удалось зафиксировать в 4,2 % случаев (2 препарата).

Согласно результатам нашего исследования, ЗА отходила от внутритазовой части ВЯА в 6,3 % случаев (3 препарата). Формирование *a. obturatoria* из передней стенки *a. glutea superior* установлено в 4,2 % случаев (2 препарата). Ответвление ЗА от латеральной стенки внутритазовой части ВЯА выявлено в 2,1 % случаев (1 препарат). Необходимо подчеркнуть, что начало *a. obturatoria* от задней или медиальной стенок *a. glutea superior* не обнаружено.

Следует отметить, что во всех случаях ЗА формировалась из дистальной трети внутритазовой части ВЯА.

На нашем материале анастомозы *a. glutea superior* были выявлены с общим стволом (ОС) для нижней ягодичной артерии (НЯА) и внутренней половой артерии (ВПЛА) в 12,5 % случаев (6 препаратов). Кроме того, анастомотические ветви ВЯА обнаружены с НЯА (рисунок 1) и ВПЛА в 6,3 % случаев (по 3 препарата).

Среди отпрепарированных внутритазовых ветвей *a. glutea superior* также были выделены нижняя мочепузырная артерия (НМочА) в 2,1 % случаев (1 препарат) и *rami musculares* — в 8,3 % случаев (4 препарата).

Среднее значение длины ВЯА составило 3,9 (ДИ 3,6; 4,4) см. Величина среднего диаметра этой артерии равнялась 7,5 (ДИ 6,9; 8,1) мм.

Ниже представлены результаты исследования, полученные в ходе препарирования левой половины полости таза у мужчин мезоморфного типа телосложения.

На нашем материале установлено, что БКА начиналась от ВЯА в 52,1 % случаев (25 препаратов). Отмечено отхождение *a. sacralis lateralis* от задней стенки внутритазовой части *a. glutea superior* в 31,3 % случаев (15 препаратов). Формирование БКА из медиальной стенки ВЯА зафиксировано в 20,8 % случаев (10 препаратов). Варианты отхождения *a. sacralis lateralis* от других стенок *a. glutea superior* не обнаружены.

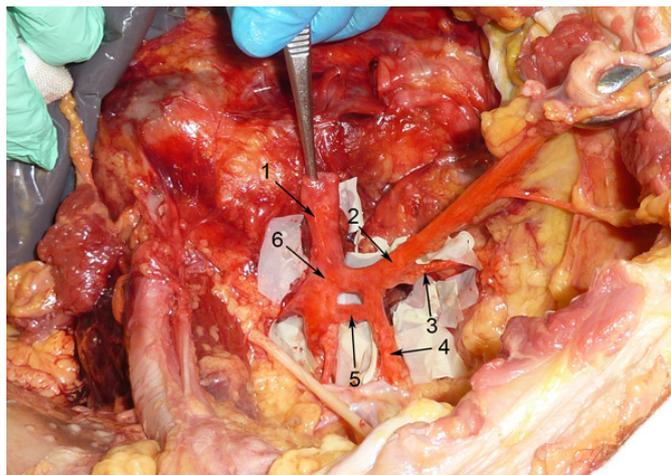


Рисунок 1. Артерии и анастомоз правой половины полости малого таза мужчины 59 лет:
 1 — внутренняя подвздошная артерия; 2 — пупочная артерия; 3 — верхняя мочепузырная артерия; 4 — нижняя ягодичная артерия; 5 — анастомоз между верхней ягодичной и нижней ягодичной артериями;
 6 — верхняя ягодичная артерия

Figure 1. Arteries and anastomosis in the right half of the pelvic cavity of a 59 year old man:
 1 — internal iliac artery; 2 — umbilical artery; 3 — superior vesical artery; 4 — inferior gluteal artery;
 5 — anastomosis between inferior and superior gluteal artery;
 6 — superior gluteal artery

Установлено, что проксимальная треть внутритазовой части ВЯА является источником формирования БКА в 25,0 % случаев (12 препаратов). Отхождение *a. sacralis lateralis* от средней трети *a. glutea superior* обнаружено в 22,9 % случаев (11 препаратов). Формирование БКА из дистальной трети ВЯА нами отмечено в 4,2 % случаев (2 препарата).

Согласно результатам нашего исследования, ППА начиналась от *a. glutea superior* в 29,2 % случаев (14 препаратов). Установлено, что *a. iliolumbalis* отходила от латеральной стенки ВЯА в 16,6 % случаев (8 препаратов). Формирование ППА из задней стенки *a. glutea superior* зафиксировано в 12,5 % случаев (6 препаратов). Следует отметить, что ответвление *a. iliolumbalis* от других стенок ВЯА не удалось выявить.

По нашим данным, ППА отходила от проксимальной и средней третей ВЯА с одинаковой частотой: в 12,5 % случаев (по 6 препаратов). Ответвление *a. iliolumbalis* от дистальной трети *a. glutea superior* отмечено в 4,2 % случаев (2 препарата).

Установлено, что ЗА начиналась от ВЯА в 4,2 % случаев (2 препарата). При этом *a. obturatoria* ответвлялась от медиальной и латеральной стенок *a. glutea superior* с одинаковой частотой: в 2,1 % случаев (по 1 препарату). Отхождение ЗА от других стенок ВЯА не обнаружено.

На нашем материале было отмечено формирование *a. obturatoria* только из проксимальной и дистальной третей *a. glutea superior* с одинаковой частотой: в 2,1 % случаев (по 1 препарату).

Верхняя ягодичная артерия анастомозировала в полости таза с ОС в 8,3 % случаев (4 препарата). Кроме того, удалось зафиксировать формирование артериальных соустьев *a. glutea superior* с

ВПЛА и с НЯА (рисунок 2) с одинаковой частотой: в 6,3 % случаев (по 3 препарата).

Среди всех выявленных внутритазовых анастомозов ВЯА 59,1 % коллатералей (13 препаратов) располагались в проксимальной трети этой артерии. В средней трети *a. glutea superior* обнаружено 36,4 % анастомотических ветвей (8 препаратов). Необходимо подчеркнуть, что только 4,5 % всех анастомозов (1 препарат) удалось выявить в дистальной трети ВЯА.

Наличие мышечной ветви *a. glutea superior* в полости таза зафиксировано в 4,2 % случаев (2 препарата).

Среднее значение длины ВЯА равнялось 3,5 (ДИ 3,2; 3,9) см. Величина среднего диаметра *a. glutea superior* составила 7,9 (ДИ 7,5; 8,4) мм.

Описанные ниже результаты нашего исследования касаются данных, собранных посредством препарирования правой половины таза у женщин мезоморфного соматотипа.

Анализ нашего материала показал, что БКА ответвляется от ВЯА в 56,6 % случаев (17 препаратов). При этом *a. sacralis lateralis* формировалась из медиальной стенки *a. glutea superior* в 36,6 % случаев (11 препаратов). Отхождение БКА от задней стенки ВЯА было зафиксировано в 20,0 % случаев (6 препаратов). Варианты ответвления *a. sacralis lateralis* от других стенок *a. glutea superior* не обнаружены.

Следует отметить, что БКА формировалась из проксимальной и средней третей внутритазовой части ВЯА с одинаковой частотой: в 23,3 % случаев (по 7 препаратов). Отхождение *a. sacralis lateralis* от дистальной трети *a. glutea superior* выявлено в 10,0 % случаев (3 препарата).

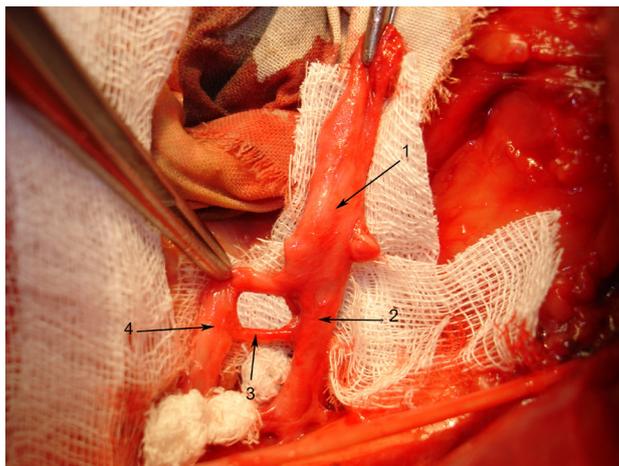


Рисунок 2. Артерии и анастомоз левой половины полости малого таза мужчины 55 лет:
1 — внутренняя подвздошная артерия; 2 — нижняя ягодичная артерия; 3 — анастомоз между верхней ягодичной
и нижней ягодичной артериями; 4 — верхняя ягодичная артерия
Figure 1. Arteries and anastomosis in the left half of the pelvic cavity of a 55 year old man:
1 — internal iliac artery; 2 — inferior gluteal artery; 3 — anastomosis between inferior
and superior gluteal artery; 4 — superior gluteal artery

Подвздошно-поясничная артерия начиналась от ВЯА в 43,3 % случаев (13 препаратов). Нами отмечено, что *a. iliolumbalis* отходила от задней стенки *a. glutea superior* в 26,6 % случаев (8 препаратов). Формирование ППА из латеральной стенки ВЯА зафиксировано в 16,6 % случаев (5 препаратов). Следует отметить, что ответвление от других стенок *a. glutea superior* не обнаружено.

Формирование ППА из проксимальной трети внутритазовой части ВЯА было выявлено в 26,6 % случаев (8 препаратов). Отхождение *a. sacralis lateralis* от средней трети *a. glutea superior* зафиксировано в 16,6 % случаев (5 препаратов). На остальном протяжении внутритазовой части ВЯА ответвление ППА не отмечено.

Установлено, что ЗА формировалась из внутритазовой части ВЯА в 4,2 % случаев (3 препарата). Отхождение *a. obturatoria* от передней стенки *a. glutea superior* зафиксировано в 6,6 % случаев (2 препарата). Начало ЗА от медиальной стенки ВЯА обнаружено в 3,3 % случаев (1 препарат). Формирование *a. obturatoria* из других стенок *a. glutea superior* не выявлено.

Необходимо подчеркнуть, что ЗА начиналась от средней трети внутритазовой части ВЯА в 3,3 % случаев (1 препарат). Отхождение *a. obturatoria* от дистальной трети *a. glutea superior* зафиксировано в 6,6 % случаев (2 препарата). Формирование ЗА на других отрезках внутритазовой части ВЯА не обнаружено.

Следует отметить, что *a. glutea superior* являлась местом начала средней прямокишечной артерии (СрПА) в 3,3 % случаев (1 препарат).

Внутритазовые анастомозы ВЯА были выявлены с ОС в 6,7 % случаев (2 препарата). Кро-

ме того, отмечены варианты анастомозирования *a. glutea superior* с одинаковой частотой с ЗА и НЯА: в 3,3 % случаев (по 1 препарату).

Среднее значение длины внутритазовой части ВЯА составило 4,1 (ДИ 3,6; 4,7) см. Величина среднего диаметра *a. glutea superior* равнялась 7,4 (ДИ 6,7; 7,9) мм.

Представленные ниже результаты касаются данных, которые получены в ходе препарирования на левой половине таза у женщин мезоморфного типа телосложения.

Обнаружено, что БКА отходит от внутритазовой части ВЯА в 60,0 % случаев (18 препаратов). Формирование *a. sacralis lateralis* из медиальной стенки *a. glutea superior* выявлено в 36,6 % случаев (11 препаратов). Отмечено, что БКА ответвляется от задней стенки ВЯА в 23,3 % случаев (7 препаратов). Ответвление *a. sacralis lateralis* от других стенок *a. glutea superior* не обнаружено.

Боковая крестцовая артерия начиналась от проксимальной трети внутритазовой части ВЯА в 26,6 % случаев (8 препаратов). Отхождение *a. sacralis lateralis* от средней трети *a. glutea superior* отмечено в 20,0 % случаев (6 препаратов). Формирование БКА из дистальной трети ВЯА обнаружено в 13,3 % случаев (4 препарата).

На нашем материале ППА ответвлялась от внутритазовой части ВЯА в 33,3 % случаев (10 препаратов). При этом отмечено отхождение *a. iliolumbalis* от задней стенки *a. glutea superior* в 13,3 % случаев (4 препарата). Кроме того, зафиксировано начало ППА от латеральной стенки ВЯА в 20,0 % случаев (6 препаратов). Формирование *a. iliolumbalis* от других стенок *a. glutea superior* не выявлено.

Следует отметить, что ППА отходила от проксимальной трети внутритазовой части ВЯА в 16,6 % случаев (5 препаратов). Ответвление *a. iliolumbalis* от средней трети *a. glutea superior* зафиксировано в 16,6 % случаев (5 препаратов). Кроме того, обнаружено формирование ППА из дистальной трети ВЯА в 3,3 % случаев (1 препарат).

Согласно результатам нашего исследования, ЗА ответвлялась от внутритазовой части ВЯА в 10,0 % случаев (3 препарата). При этом все варианты отхождения *a. obturatoria* обнаружены от латеральной стенки *a. glutea superior*.

Нами выявлено, что ЗА отходила от каждой трети внутритазовой части ВЯА с одинаковой частотой: в 3,3 % случаев (по 1 препарату).

Внутритазовая часть *a. glutea superior* анастомозировала с НЯА в 10,0 % случаев (3 препарата). Кроме того, выделены артериальные соустья ВЯА с одинаковой частотой с БКА и ППА: в 3,3 % случаев (по 1 препарату).

На нашем материале установлено, что у женщин на обеих половинах таза в проксимальной трети внутритазовой части ВЯА локализуется 66,6 % (6 препаратов) ее анастомотических ветвей, а в средней трети — 33,3 % всех артериальных соустьев (3 препарата).

Средняя длина ВЯА равнялась 3,9 (ДИ 3,4; 4,3) см на левой половине таза у женщин. Величина среднего диаметра этой артерии составила 7,7 (ДИ 6,9; 8,5) мм.

В специализированных литературных источниках отмечается, что эндоваскулярная окклюзия внутритазовой части ВЯА не всегда является успешной [1, 2], что связано с влиянием анастомотических ветвей этой артерии.

Следует отметить, что в современных публикациях, касающихся анатомии артерий таза, внимание акцентируется на морфометрических характеристиках ВЯА и ее вариантной анатомии [4, 5]. При этом данные по топографии внутритазовых коллатералей этой артерии описаны фрагментарно, что затрудняет целостное восприятие вопроса, касающегося локализации этих анатомических образований. Необходимо подчеркнуть, что дополнительное размещение эмболов в местах локализации внутритазовых анастомозов *a. glutea superior* при ее повреждении значительно снижает вероятность развития вторичного кровотечения.

Представленные в настоящей работе данные рекомендуют использовать при выполнении эндоваскулярной окклюзии ВЯА для остановки кровотечения из поврежденной дистальной трети этой артерии, так как при проведении ангиографического исследования анастомозы этой артерии, как правило, не визуализируются.

Выводы

1. Проксимальные две трети внутритазовой части ВЯА являются главным источником формирования артериальных ветвей и анастомозов у людей мезоморфного типа телосложения.
2. ВЯА у мужчин мезоморфного соматотипа анастомозирует чаще, чем у женщин с аналогичным типом телосложения.
3. Установлено, что ВЯА наиболее часто является источником формирования БКА в полости таза у мужчин и женщин мезоморфного соматотипа.

Список литературы

1. Hoffer EK. Transcatheter Embolization in the Treatment of Hemorrhage in Pelvic Trauma. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):281-292. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085928>
2. Niekamp A, Sheth RA, Kuban J, Avritscher R, Ganguli S. Palliative embolization for refractory bleeding. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(4):387-397. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608862>
3. Burdick TS, Hoffer EK, Kooy T, Ghodke B, Stames BW, Valji K. Which arteries are expendable? The practice and pitfalls of embolization throughout the body. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):191-203. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085925>
4. Кованов ВВ, Аникина ТИ. Хирургическая анатомия артерий человека. Москва, РФ: Медицина; 1974. 360 с.
5. Минеев КП. Клинико-морфологические аспекты перерезки сосудов таза. Свердловск, РФ: Изд. Урал. ун-та; 1990. 180 с.
6. Oyeibanji TN, Inuwa IM, Ahmad JI. True Superior Gluteal Artery Aneurysm with Neurovascular Compromise of the Lower Limb: a Case Report and Review of the Therapeutic Options. *The Pan African Medical Journal.* 2018;30:135-137. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.135.12509>
7. Babu A, Gupta A, Sharma P, Kumar A. Blunt Traumatic Superior Gluteal Artery Pseudoaneurysm Presenting as Gluteal Hematoma without Bony Injury: a Rare Case Report. *Chinese Journal of Traumatology.* 2016;19(4):244-246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2015.11.018>
8. Western CE, Stasinou T, Kinsella D, Guinness R, Watkinson A, Thompson J.F. Lone Stent-Graft Treatment of Symptomatic Gluteal Artery Aneurysm. *Annals of Vascular Surgery.* 2016;35:205-209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.01.038>
9. Selcuk I, Yassa M, Huri E. Anatomic Structure of the Internal Iliac Artery and its Educative Dissection for Peripartum and Pelvic Hemorrhage. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018;15(2):126-129. DOI: <https://doi.org/10.4274/tjod.23245>
10. Singh A, Kumar A, Kumar P, Kumar S, Gamanagatti S. "Beyond saving lives": current perspectives of interventional radiology in trauma. *World J Radiol.* 2017;9(4):155-177. DOI: <https://doi.org/10.4329/wjr.v9.i4.155>

References

1. Hoffer EK. Transcatheter Embolization in the Treatment of Hemorrhage in Pelvic Trauma. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):281-292.
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085928>
2. Niekamp A, Sheth RA, Kuban J, Avritscher R, Ganguli S. Palliative embolization for refractory bleeding. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(4):387-397.
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608862>
3. Burdick TS, Hoffer EK, Kooy T, Ghodke B, Stames BW, Valji K. Which arteries are expendable? The practice and pitfalls of embolization throughout the body. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):191-203.
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085925>
4. Kovanov VV, Anikina TI. Hirurgicheskaya anatomia arteriy cheloveka. Moskva, RF: Medicina; 1974. 360 p. (in Russ.).
5. Mineev KP. Klinikomorfologicheskie aspekty pereviazki sosedov taza. Sverdlovsk, RF: Izd. Ural. univer; 1990. 180 c. (in Russ.).
6. Oyebanji TN, Inuwa IM, Ahmad JI. True Superior Gluteal Artery Aneurysm with Neurovascular Compromise of the Lower Limb: a Case Report and Review of the Therapeutic Options. *The Pan African Medical Journal.* 2018;30:135-137.
DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.135.12509>
7. Babu A, Gupta A, Sharma P, Kumar A. Blunt Traumatic Superior Gluteal Artery Pseudoaneurysm Presenting as Gluteal Hematoma without Bony Injury: a Rare Case Report. *Chinese Journal of Traumatology.* 2016;19(4):244-246.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2015.11.018>
8. Western CE, Stasinou T, Kinsella D, Guinness R, Watkinson A, Thompson J.F. Lone Stent-Graft Treatment of Symptomatic Gluteal Artery Aneurysm. *Annals of Vascular Surgery.* 2016;35:205-209.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.01.038>
9. Selcuk I, Yassa M, Huri E. Anatomic Structure of the Internal Iliac Artery and its Educative Dissection for Peripartum and Pelvic Hemorrhage. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018;15(2):126-129.
DOI: <https://doi.org/10.4274/tjod.23245>
10. Singh A, Kumar A, Kumar P, Gamanagatti S. "Beyond saving lives": current perspectives of interventional radiology in trauma. *World J Radiol.* 2017;9(4):155-177.
DOI: <https://doi.org/10.4329/wjr.v9.i4.155>

Информация об авторах / Information about authors

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

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

e-mail: alex3800@mail.ru

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

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

e-mail: zhdanovichvit@mail.ru

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

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

e-mail: alex3800@mail.ru

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

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

e-mail: zhdanovichvit@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кузьменко Александр Викторович

e-mail: alex3800@mail.ru

Alexander V. Kuzmenko

e-mail: alex3800@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 27.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 14.10.2022

Принята к публикации / Revised 23.02.2023

УДК 616.36-004-018.1-092.9

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-11>



Патоморфологические изменения органов лабораторных животных с экспериментальным циррозом печени

Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров, Э. А. Надыров

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Разработать экспериментальную модель цирроза печени и описать патоморфологические изменения в органах и тканях лабораторных животных.

Материалы и методы. Моделирование цирроза печени (ЦП) проводилось на 11 половозрелых особях белых крыс-самцов линии Wistar. Контрольную группу составили 12 здоровых лабораторных животных. Острое токсическое поражение печени с исходом в цирроз вызывалось при помощи интраперитонеального введения 50 % раствора тетрахлорметана (CCl₄) на оливковом масле в первый день эксперимента в дозировке 0,1 мл CCl₄ + 0,4 мл оливкового масла из расчета на 100 г массы тела животного, на вторые сутки эксперимента — 0,3 мл CCl₄ + 0,2 мл оливкового масла из расчета на 100 г массы тела животного. Для синергизма и потенцирования гепатотоксического эффекта CCl₄ животные ежедневно имели в свободном доступе 10 % раствор этанола. Длительность эксперимента составила 65 суток. Оценивались клинические и лабораторные показатели, проводилась гистологическая оценка препаратов. Полученные данные сравнивались с аналогичными показателями контрольной группы животных.

Результаты. Воспроизводимость модели составила 82 % (9 животных). Показатель индекса блеббинга лимфоцитов указывал на развитие цирроза печени у животных опытной группы. Получено комплексное морфологическое подтверждение развившегося цирроза печени.

Заключение. Предложенная нами методика формирования цирроза печени соотносится с патоморфологическими изменениями клеточной стенки лимфоцитов, изменениями ткани печени и внутренних органов при циррозе печени у человека.

Ключевые слова: цирроз печени, тетрахлорметан, лабораторные животные, индекс блеббинга лимфоцитов

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: Евсеенко ДА, Дундаров ЗА, Надыров ЭА. Патоморфологические изменения органов лабораторных животных с экспериментальным циррозом печени. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(1):91–100. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-11>

Pathomorphological changes in the organs of laboratory animals with experimental liver cirrhosis

Dmitry A. Evseenko, Zalimhan A. Dundarov, Eldar A. Nadyrov

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. Develop an experimental model of liver cirrhosis and describe pathomorphological changes in organs and tissues of laboratory animals.

Materials and methods. Liver cirrhosis was simulated on 11 sexually mature Wistar male white rats. The control group consisted of 12 healthy laboratory animals. Acute toxic liver injury resulting in cirrhosis was induced by intraperitoneal injection of 50% tetrachloromethane (CCl₄) solution on olive oil on the first day of the experiment in the dosage of 0.1 ml CCl₄ + 0.4 ml olive oil per 100 g of the animal body weight, on the second day of the experiment - 0.3 ml CCl₄ + 0.2 ml olive oil per 100 g of the animal body weight. To synergize and potentiate the hepatotoxic effect of CCl₄, animals had 10% ethanol solution freely available daily. The duration of the experiment was 65 days. Clinical and laboratory parameters were evaluated, histological evaluation of the preparations was performed. The obtained data were compared with the control group of animals.

Results. Reproducibility of the model was 82% (9 animals). The indicator of lymphocyte blabbing index showed the development of liver cirrhosis in animals of the experimental group. Comprehensive morphological confirmation of the developed liver cirrhosis was obtained.

Conclusion. The proposed methodology of liver cirrhosis formation correlates with pathomorphological changes in lymphocyte cell wall, changes in liver tissue and internal organs in human liver cirrhosis.

Keywords: *liver cirrhosis, tetrachloromethane, laboratory animals, lymphocyte blebbing index*

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: *Evseenko DA, Dundarov ZA, Nadyrov EA. Pathomorphological changes in the organs of laboratory animals with experimental liver cirrhosis. Health and Ecology Issues. 2023;20(1):91–100. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-11>*

Введение

Цирроз печени — клинко-анатомическое понятие, применяемое к хроническим диффузным поражениям печени, отличительной чертой которых является нарушение ее долькового строения в результате фиброза и образования узлов регенерации, функциональной недостаточности и вовлечение в патологический процесс ряда органов и систем [1].

Смертность населения, по данным официального статистического сборника Республики Беларусь, от фиброза печени и ЦП в 2017 г. в абсолютных числах составила 1555 человек (из них 373 — умершие от алкогольной болезни печени), в 2018 г. — 1728 и 430 соответственно [2].

Гарелик П. В. и соавторы (2015) указывают, что, несмотря на достижения современной медицины (совершенствование хирургических пособий, методов эндоскопического гемостаза, медикаментозной поддержки этой группы пациентов), в случае констатации синдрома портальной гипертензии средняя продолжительность жизни составляет 18 месяцев, причем летальный исход обусловлен острой кровопотерей из варикозно расширенных вен пищевода в 51,0 % случаев. Примерно от 30,0 до 50,0 % пациентов погибают при первом эпизоде острой кровопотери в течение 6 недель. Рецидивы кровотечения отмечаются в течение года у 25,0 % пациентов с начальными проявлениями ЦП, у 50,0 % — со среднетяжелой степенью тяжести ЦП и у 75,0 % — с терминальной стадией клеточно-печеночной недостаточности. Годичная выживаемость при ЦП класса тяжести «А», «В» составляет 70,0 %, а при классе тяжести «С» — 30,0 % [3].

В организме существует постоянно функционирующий комплекс системы естественной антиоксидантной защиты, которая представлена биологически активными ферментативными и неферментативными звеньями [4, 5, 6]. Антиоксидантная защита является эволюционно сформированной, комплексной, многоуровневой

динамичной гомеостатической системой организма, определяющей многие его параметры. Ее физиологическая активность напрямую контролирует процессы свободно радикального окисления и поддерживает их на постоянном низком уровне, тем самым препятствуя развитию проявлений окислительного стресса. Строгая регуляция в метаболизме указанных патологических цепных реакций обеспечивается согласованным функциональным балансом данных ферментативных и неферментативных звеньев, которые контролируют избыток количества активных форм кислорода, азота, наблюдаемых при обособленном исследовании последствий ЦП [7, 8, 9]. Известно, что активные формы кислорода могут взаимодействовать с клеточной стенкой лимфоцитов, приводя к ее блеббингу [10].

Блеббинг (англ. *blebbing*) — типовой патологический процесс, заключающийся в дислокации фосфобилипидного слоя клеточной стенки [10]. Является составной частью системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома, морфологическим проявлением повреждения клеточной стенки, вызванного продуктами реакций свободно радикального окисления. Классифицируется на начальный, терминальный и апоптоз. Исследование проводится при помощи микроскопа с насадкой для фазового контраста, после чего осуществляется расчет индекса блеббинга лимфоцитов (ИБЛ) [10, 11, 12].

Исследование блеббинга плазмолеммы лимфоцитов нашло отражение в ряде научных исследований, проводимых у пациентов как с терапевтической, так и с хирургической патологией, что напрямую указывает на практическую значимость данного морфологического метода исследования [10, 11, 12, 13].

Таким образом, существует потребность в моделировании острого токсического повреждения печени с исходом в ЦП для последующего изучения звеньев патогенеза заболевания и терапевтической коррекции метаболических рас-

стройств. Сегодня имеется малое количество исследований состояния ИБЛ у животных с ЦП, что определяет научную значимость данного исследования.

Цель исследования

Разработать экспериментальную модель цирроза печени и описать патоморфологические изменения в органах и тканях лабораторных животных.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен в научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» на 11 лабораторных животных рода крысы (самцы) линии Wistar. Контрольную группу животных составили 12 здоровых крыс-самцов. Масса тела животных составляла $203,5 \pm 22,2$ г.

Поэтапное моделирование ЦП осуществлялось в лабораторных условиях и заключалось в следующем: утром в первый день проведения эксперимента животные не получали твердой пищи при сохранении доступа к питьевой воде. В шприц объемом 2,0 мл со съемной иглой 22,0 G набирались последовательно раствор тетрахлорметана (CCl_4) 0,1 мл и оливковое масло объемом 0,4 мл из расчета на 100,0 г массы тела животного. Далее, после смены иглы на иглу с аналогичным диаметром, животное фиксировали за верхние и нижние конечности к операционному столу в положении лежа на спине в состоянии воздушно-изофлюоранового наркоза. После двукратной обработки раствором антисептика участка передней брюшной стенки приподнимали и удерживали лапчатым пинцетом брюшную стенку, пунктировали мягкие ткани по срединной линии до провала иглы в «пустоту», после чего медленно вводили раствор гепатотоксина. После манипуляции животное помещали в клетку и предоставляли в свободном доступе 10,0 % раствор этанола с сохранением стандартного рациона питания животных, содержащихся в лабораторных условиях вивария.

На вторые сутки эксперимента повторяли последовательные действия, аналогичные проводимым в первые сутки эксперимента, за исключением дозировки токсина: вводили 0,3 мл CCl_4 + 0,2 мл оливкового масла из расчета на 100,0 г массы тела животного. Далее животные на протяжении оставшегося времени эксперимента также получали в свободном доступе 10,0 % раствор этанола для синергизма и потенцирования гепатотропного эффекта CCl_4 . Рацион питания оставался стандартным. На протяжении всего эксперимента животные не получали никакого лечения, осуществлялось динамическое

наблюдение и уход [14]. По истечении 65 суток у животных осуществлялся забор крови в объеме 2,0 мл для изучения ИБЛ.

Животные выводились из эксперимента под воздействием воздушно-изофлюоранового наркоза путем одномоментной гильотинной декапитации. Осуществлялся забор внутренних органов (печень, селезенка, тонкая кишка, легкое и др.) для последующего микроскопического исследования на предмет наличия патоморфологических изменений.

Материал фиксировали в 10 % растворе формалина, подвергали стандартной гистологической проводке с последующей заливкой в парафин. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе «Nikon Eclipse 50i» с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей (Япония).

Получение биологического материала (венозной крови) осуществлялось в вакуумную пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) в объеме 2,0 мл. После взятия кровь перемешивали, плавно переворачивая пробирку вверх дном. Неохлажденные пробы необходимо использовать в течение часа для последующего фракционирования лимфоцитарной взвеси или не более суток при хранении от $+4,0$ °C до $+8,0$ °C. В центрифужную пробирку объемом 4,0 мл (№ 1) при помощи пипетки Пастера вносили 2,0 мл венозной периферической крови из вакуумной пробирки, содержащей жидкое напыление ЭДТА. Далее, в пробирку № 1 при помощи пипетки Пастера добавляли натрий-фосфатный буфер в соотношении 1:1. В центрифужную пробирку объемом 4,0 мл (№ 2) при помощи пипетки Пастера вносили фиколл-верографин объемом 1,0 мл и при помощи пипетки Пастера добавляли содержимое пробирки № 1 в соотношении 1:2. Пробирку № 2 помещали в центрифугу и выставляли параметры: скорость вращения — 3000 об/мин, ускорение, равное 400,0 G; 25,0 минут. После окончания центрифугирования надосадочное «облако» лимфоцитов из пробирки № 2 при помощи дозатора вносили в пробирку № 3 и добавляли натрий-фосфатный буфер при помощи пипетки Пастера, доводя до объема 4,0 мл. Пробирку № 3 помещали в центрифугу и выставляли параметры: скорость вращения — 3000 об/мин, ускорение, равное 400,0 G; 25,0 минут. После окончания центрифугирования удаляли супернатант при помощи пипетки Пастера. Полученную лимфоцитарную взвесь в пробирке при помощи микроцентрифуги-вортекс перемешивали в течение минуты. Лимфоциты наносили

дозатором на чашку Петри в количестве 30,0–40,0 мкл. Осуществляли фазово-контрастную микроскопию полученной лимфоцитарной взвеси при увеличении микроскопа $\times 600$ [12]. Исследование блеббинга клеточной стенки лимфоцитов осуществлялось на микроскопе Axio Observer (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия). Подсчет ИБЛ проводился по следующей формуле:

$$\text{ИБЛ} = \frac{\text{Терминальный блеббинг лимфоцитов} \times 100}{\sum \text{блеббинг лимфотитов} (\text{начальный блеббинг} + \text{терминальный блеббинг})}$$

Эксперимент выполнен в соответствии с «Положением о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и методах по реализации требований биомедицинской этики» (№ 54-А от 23.05.2002).

Расчет количества лабораторных животных, необходимых для моделирования цирроза печени, проводился с использованием модуля «power analysis». Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.0 (free trial). Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия теста Шапиро – Уилка. Цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q^1 ; Q^3), а также в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнительный анализ проводился с использованием теста Манна – Уитни [15].

Результаты

В первый день эксперимента до начала манипуляций животные не получали пищу, проводился их осмотр на наличие общей соматической патологии, оценивалось общее состояние. Отмечено, что шерстный покров животных был густым, белого цвета, видимые слизистые — бледно-розового цвета. Во время введения раствора CCl_4 в оливковом масле животное находилось в состоянии воздушно-изофлюранового наркоза, продолжительность манипуляции составляла в среднем 2 минуты.

На протяжении всего эксперимента проводился уход и динамическое наблюдение за животными. Было отмечено, что шерстный покров сменил окраску на серо-желтую, местами частично отсутствовал. К концу выполнения эксперимента видимые слизистые пожелтели. Предложенная экспериментальная модель имела высокий процент воспроизводимости — 9 животных (82 %).

Следует отметить, что 2 крысы погибли на этапе эксперимента: животное № 1 погибло вследствие тяжелого течения сливной дольковой пневмонии, развившейся на фоне острого токсического гепатоза, причина гибели животного № 2 — сепсис.

Под воздушно-изофлюрановым наркозом все животные выведены из эксперимента на 65-е сутки путем одномоментной гильотинной декапитации с последующим забором крови из магистральных сосудов шеи при ее самопроизвольном истечении. Объем крови для биохимического анализа составил 2 мл. Лимфоциты периферической крови на различных стадиях блеббинга представлены на рисунке 1.

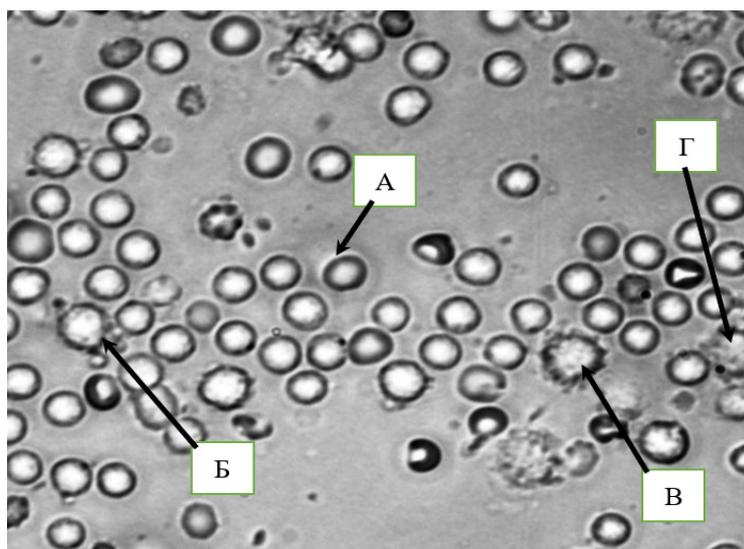


Рисунок 1. Лимфоциты периферической крови:
 а — интактные лимфоциты; б — начальный блеббинг; в — терминальный блеббинг; г — апоптоз.
 Увеличение: $\times 600$. Фазово-контрастная микроскопия
 Figure 1. Peripheral blood lymphocytes: a — intact lymphocytes; b — initial blebbing; c — terminal blebbing; d — apoptosis.
 Magnification: $\times 600$, phase contrast microscopy

В контрольной группе уровень ИБЛ составил 8,6 [4,7; 10,3] %, а в опытной группе — 20,8 [17,9; 25,3] % ($p < 0,001$), что при наличии соответствующих морфологических изменений печени может соответствовать ее циррозу.

На аутопсии животных опытной группы было выявлено умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. Макроскопически печень была увеличена в размерах, плотная, местами бугристая, на разрезе имела мелкозернистую структуру.

При гистологическом изучении микропрепаратов печени лабораторных животных опытной группы было выявлено разрастание междольковой соединительной ткани с формированием порто-портальных септ, выраженные фиброзные изменения в триадах, феномен «сближения триад» и формирование ложных долек. Определялось нарушение балочного строения, отсутствие центральных вен в большинстве печеночных долек (рисунок 2).

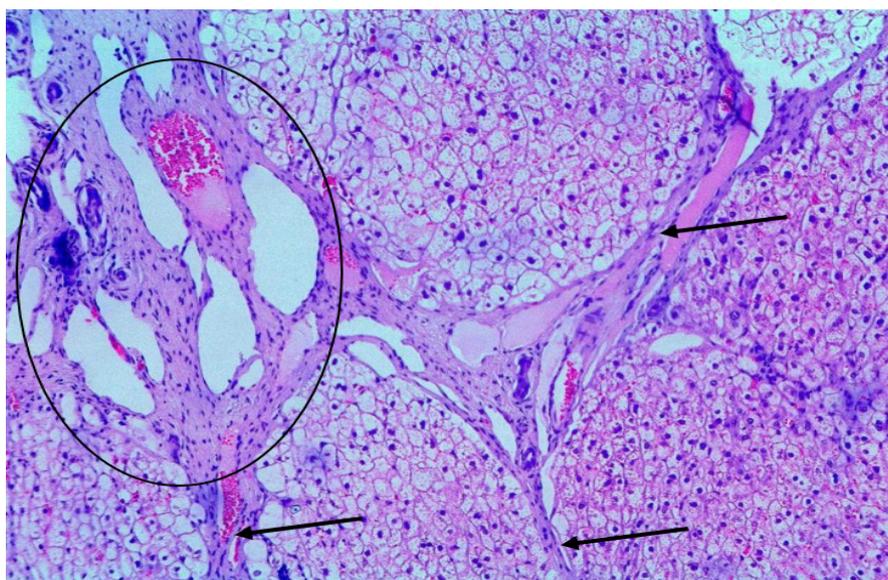


Рисунок 2. Экспериментальный цирроз печени (печень): формирование ложных долек, выраженный портальный фиброз, формирование порто-портальных септ (указано стрелками). Феномен «сближения триад» (обведено), гидропическая дистрофия гепатоцитов.
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: $\times 400$

Figure 2. Experimental cirrhosis of the liver (liver): Formation of false lobules marked portal fibrosis, formation of port-portal septa (indicated by arrows). Phenomenon of «triad convergence» (circled), hydropic and fatty dystrophy of hepatocytes.
Staining hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 400$

Гепатоциты находились в состоянии жировой и гидропической дистрофии. В перипортальных зонах наблюдались отдельные очаги ступенчатых некрозов. Синусоиды были расширены, определялась очаговая пролиферация клеток Купфера.

В селезенке белая пульпа включала в себя лимфоидные фолликулы, которые не имели в своем составе реактивных центров (рисунок 3 а).

Кровеносные сосуды, проходящие в соединительнотканых септах, были расширены и полнокровны. В отдельных кровеносных сосудах определялись морфологические признаки гиалиноза. Красная пульпа состояла из ретикулярной ткани с большим количеством синусоидных кровеносных сосудов с признаками выраженного полнокровия (рисунок 3 б).

Эпителий ворсин тонкого кишечника состоял из каемчатых энтероцитов и бокаловидных клеток, отдельные энтероциты на вершинах ворсин имели признаки гидропической дистрофии. В строме ворсин определялся умеренно выраженный отек. Лимфатические и венозные капилляры были расширены и полнокровны.

Патоморфологические изменения в криптах тонкой кишки были менее выражены. В собственной пластинке слизистой оболочки определялись расширенные кровеносные сосуды. В мышечной оболочке как во внутреннем циркулярном слое, так и в наружном продольном определялись полнокровные и расширенные кровеносные сосуды артериального и венозного русла (рисунок 4). Наружная серозная оболочка имела не отличающееся от нормы строение.

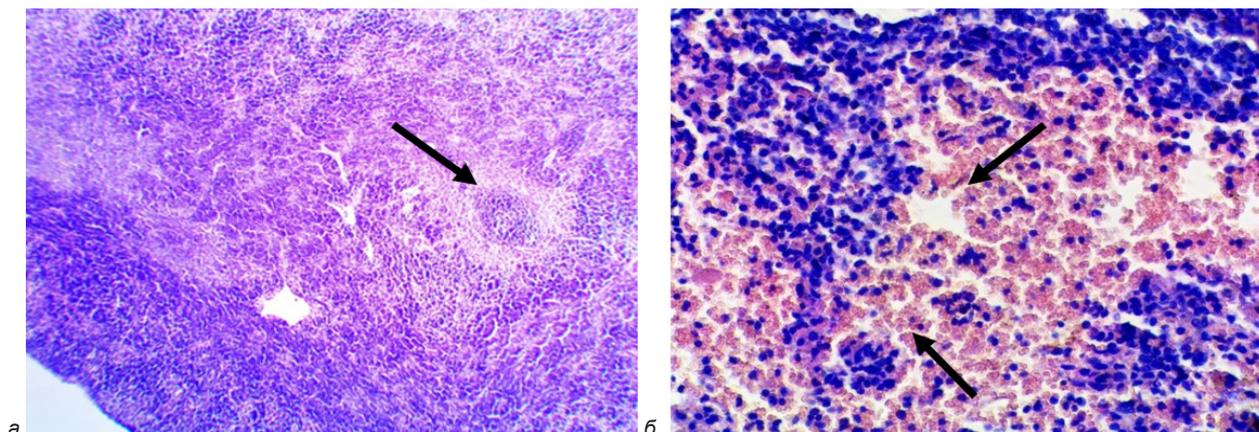


Рисунок 3. Экспериментальный цирроз печени (селезенка):
а — лимфоидный фолликул без реактивного центра (указано стрелкой);
б — полнокровие красной пульпы селезенки (указано стрелками).
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: ×400
Figure 3. Experimental cirrhosis of the liver (spleen):
a — lymphoid follicle without a reactive center (indicated by an arrow).
b — plethora of the red pulp of the spleen (indicated by arrows).
Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: ×400.

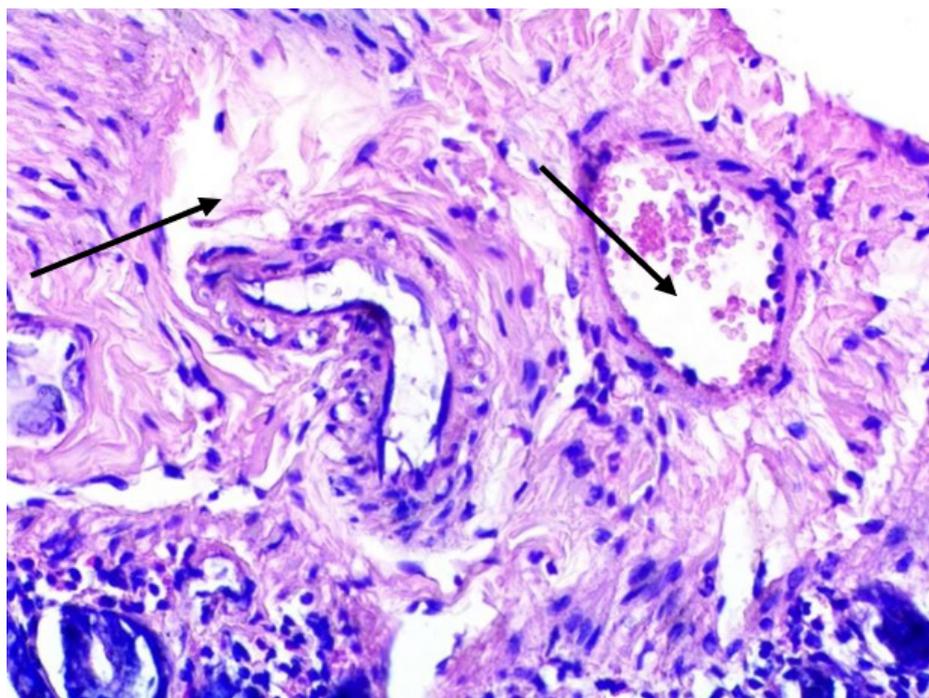
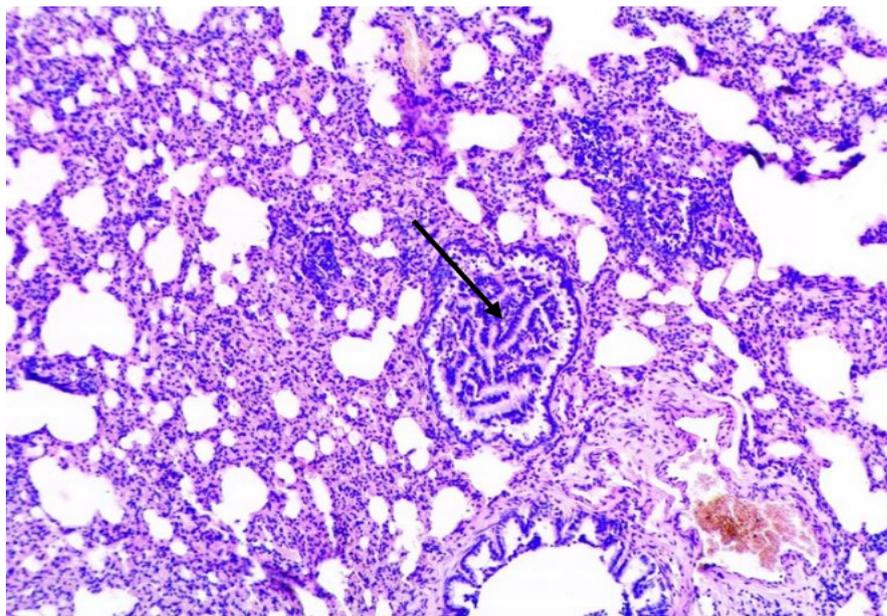


Рисунок 4. Экспериментальный цирроз печени (кишечник): расширение и полнокровие сосудов артериального и венозного русла в мышечной оболочке тонкого кишечника (указано стрелками).
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: ×400
Figure 4. Experimental cirrhosis of the liver (intestine): Expansion and plethora of blood vessels of the arterial and venous bed in the muscular membrane of the small intestine (indicated by arrows).
Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: ×400

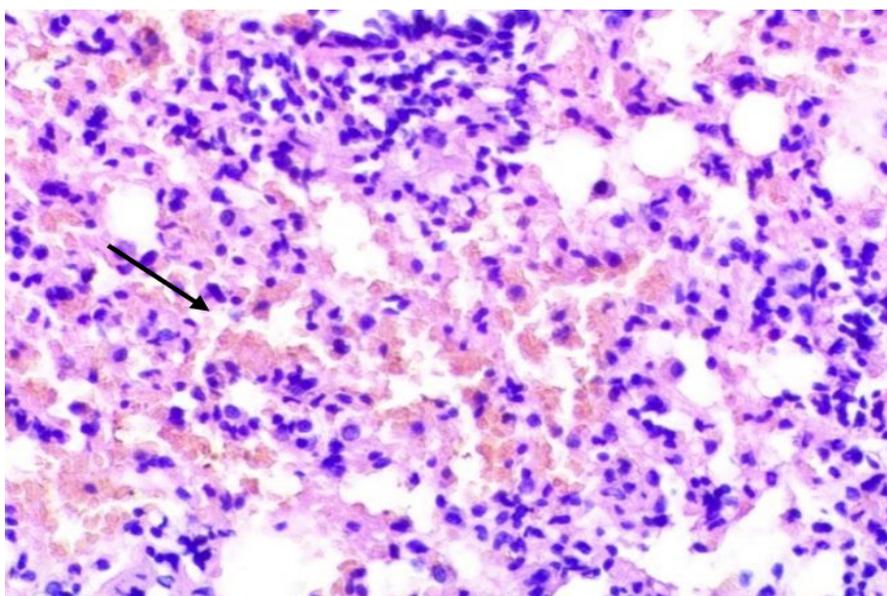
Воздухоносные пути были представлены бронхами различного калибра. Стенка бронхов в целом имела обычное строение, в единичных бронхах проявлялась пролиферация реснитчатого эпителия в виде папиллярных структур (рисунок 5).



*Рисунок 5. Экспериментальный цирроз печени (легкое):
в бронхах пролиферация реснитчатого эпителия в виде папиллярных структур (указано стрелкой).
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: ×100
Figure 5. Experimental cirrhosis of the liver (lung):
In the bronchi, the proliferation of the ciliated epithelium in the form of papillary structures (indicated by the arrow).
Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: ×100*

В ткани легких были установлены патологические изменения. В отдельных альвеолах определялись дистрофические изменения альвеолярного эпителия и его десквамация. В строме легкого определялись расширенные полнокров-

ные сосуды мелкого и среднего калибра. Сосуды микроциркуляторного русла также были полнокровны, в отдельных участках паренхимы легкого определялись интерстициальные кровоизлияния (рисунок 6).



*Рисунок 6. Экспериментальный цирроз печени (легкое): полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Интерстициальное кровоизлияние (указано стрелкой).
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: ×400
Figure 6. Experimental cirrhosis of the liver (lung):
Full blood vessels of the microvasculature. Interstitial hemorrhage (arrowed).
Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: ×400*

В нижней трети пищевода многослойный плоский эпителий был истончен. Капилляры собственной пластинки слизистой оболочки были полнокровны. В подслизистой оболочке определялся отек, расширение просвета вен, некоторые участки формировали сосуды кавернозного типа. В слизистой кардиального отдела желудка отмечалось уплощение поверхностного эпителия, сглаженность складок и ямок, а также морфологические признаки слабовыраженного хронического гастрита. Собственная пластинка слизистой оболочки включала отдельные очаги склероза. В подслизистой оболочке определялось полнокровие вен и отек. Мышечный слой был фрагментирован и истончен.

В корковом веществе почек и оболочках мозга определялись нарушения кровообращения в виде полнокровия и отека, выраженные от слабой степени до умеренной.

Обсуждение

В исследовании выявлено закономерное повышение у животных опытной группы ИБЛ — до 20,8 [17,9; 25,3] % ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой животных, что отражает снижение функционального резерва системы антиоксидантной защиты организма.

Морфологическое подтверждение формирования цирроза печени

Предложенная методика моделирования цирроза вызывает макро- и микроскопические изменения внутренних органов, сходные с таковыми при компенсированном ЦП у человека. На-

личие асцита, полнокровия и отека внутренних органов отражает формирование синдрома портальной гипертензии.

Использование в эксперименте мелких лабораторных животных, отсутствие потребности в использовании более трудоемких методов формирования ЦП (хирургический, генно-модифицированный и т. д.) делают настоящую модель простой в исполнении, а также экономически выгодной. Данная модель может быть использована в научно-исследовательских лабораториях, педагогическом процессе. Ее использование в экспериментальных исследованиях позволит оценить эффективность действия лекарственных средств, а в научном и педагогическом процессе — изучать этиопатогенез ЦП, его осложнений. Кроме того, достоинствами модели являются высокая воспроизводимость (82 %), краткие сроки моделирования (65 суток).

Заключение

Представленная модель ЦП является приближенной к патологическим процессам, происходящим в ткани печени и внутренних органах при данном заболевании, характеризуется повышением ИБЛ периферической крови.

При помощи данной модели можно изучать механизмы патогенеза развития ЦП, метаболическое состояние организма, апробировать методы коррекции метаболических нарушений при ЦП. Модель является простой в технике выполнения.

Список литературы

1. Акоюн ВГ. Хирургическая гепатология детского возраста [Электронный ресурс] : рук. для врачей. Медицина; 1982. 384 с. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: https://kingmed.info/knigi/Hiryrgia/Detskaa_hiryrgia/book_907/Hirurgicheskaya_gepatologiya_detskogo_vozrasta-Akopyan_VG-1982-djvu
2. Смертность в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : офиц. стат. сб. за 2017–2018 гг. Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, упр. и экономики здравоохранения. Минск: РНПЦ МТ, 2019. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by>
3. Гарелик ПВ. Хирургические аспекты коррекции портальной гипертензии. Гродно. Гродненский государственный медицинский университет. 2015. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/144>
4. Беридзе МЗ. Динамика азотзависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;(13):59-62. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/journal/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova>
5. Виничук СМ. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция с использованием антиоксиданта мексидола. *Международный неврологический журнал*. 2006;(1):79-85. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2606>
6. Cherubini A. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 2000;(10):2295-2300. [Дата обращения 2022 сентябрь 3]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11022053/>
7. Заривчацкий МФ. Оценка эффективности применения ремасола у больных циррозом печени. *Хирургия*. 2013;(3):79-82. [дата обращения 2022 октябрь 1]. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/3/030023-12072013315>
8. Зыблев СЛ. Применение антиоксидантов при остром гастродуоденальном язвенном кровотечении. *Новости хирургии*. 2014;(2):155-163. [Дата обращения 2022 август 19]. Режим доступа: <http://elib.gsmu.by/bitstream/handle/GomSMU/1739/Применение%20антиоксидантов%20при%20остром%20гастродуоденальном%20язвенном%20кровотечении.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Оковитый СВ. Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. СПб.: ФАРМиндекс, 2005. 72 с. [дата обращения 2022 октябрь 3]. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002964971>
10. Евсеев ДА. Блеббинг клеточной стенки лимфоцитов пациентов с циррозом печени острой кровопотерей. *Хирургия. Восточная Европа*. 2020;(3):237-249. [дата обращения 2022 октябрь 13]. Режим доступа: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2020-tom-9-n-3-2>

11. Винник ЮС. Блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов как маркер эндотелиальной дисфункции при прогрессирующем течении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2017;(25):476-480. [дата обращения 2022 сентябрь 10]. Режим доступа: <https://elib.vsmu.by/handle/123/17290?locale=ru>
12. Мороз ВВ. Новые аспекты развития системной воспалительной реакции после аортокоронарного шунтирования. *Общая реаниматология*. 2008;4(6):5. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-5>
13. Инжутова АИ. Регистрация блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов периферической крови как экспресс-метод оценки тяжести состояния больных осложненными формами гипертонической болезни. *Бюллетень Си-*

- бирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007;(27):6-10. [Дата обращения 2022 сентябрь 10]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/registratsiya-blebbinga-plazmaticheskoy-membrany-limfotsitov-perifericheskoy-kroviki-kak-ekspress-metod-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya/viewer>
14. Евсеенко ДА. Экспериментальная модель цирроза печени у лабораторных животных. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(59):72-77. [дата обращения 2022 октябрь 13]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/4760>
15. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, РФ; 2000. 312 с. DOI: <http://padabum.com/d.php?id=10709>

References

1. Akopyan VG. Surgical hepatology of childhood: hands for doctors [Electronic resource]. The medicine. 1982. 384 p. [date of access 2022 September 19]. Available from: https://kingmed.info/knigi/Hiryrgia/Detskaa_hiryrgia/book_907/Hirurgicheskaya_gepatologiya_detskogo_vozrasta-Akopyan_VG-1982-djvu
2. Mortality in the Republic of Belarus [Electronic resource]: official. stat. Sat. for 2017–2018. Rep. scientific-practical. medical center technologies, informatization, ex. and health economics. Minsk: RSPC MT, 2019. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://www.belstat.gov.by>
3. Garelik PV. Surgical aspects of portal hypertension correction. Grodno. Grodno State Medical University. 2015. [date of access 2022 September 19]. Available from: <http://elib.grsmu.by/handle/files/144>
4. Beridze MZ. Dynamics of nitrogen-dependent oxidative stress in the acute stage of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2005;(13):59-62. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://www.mediasphera.ru/journal/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova>
5. Vinichuk SM. Oxidative stress in acute ischemic stroke and its correction using the antioxidant mexidol. *International neurological journal*. 2006(1):79-85. [date of access 2022 September 19]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2606>
6. Cherubini A. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 2000;(10):2295-2300. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11022053/>
7. Zarivchatsky MF. Evaluation of the effectiveness of the use of remaxol in patients with liver cirrhosis. *Surgery*. 2013;(3):79-82. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/3/030023-12072013315>
8. Zylev SL. The use of antioxidants in acute gastroduodenal ulcer bleeding. *News of surgery*. 2014;(2):155-163. [date of access 2022 September 19]. Available from: <http://elib.gsmu.by/bitstream/handle/GomSMU/1739/Application%20antioxidants%20with%20acute%20gastroduodenal%20ulcer%20bleeding.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Okovity SV. Clinical pharmacology of antihypoxants and antioxidants. SPb.: FARMindex, 2005. 72 p. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002964971>
10. Evseenko DA. Cell wall blebbing of lymphocytes in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Surgery. Eastern Europe*. 2020;(3):237-249. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://surgery.recipe.by/en/?editions=2020-tom-9-n-3-2>
11. Vinnik YuS. Blebbing of the plasma membrane of lymphocytes as a marker of endothelial dysfunction in the progressive course of obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities. *News of surgery*. 2017;(25):476-480. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://elib.vsmu.by/handle/123/17290?locale=ru>
12. Moroz VV. New aspects of the development of systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *General resuscitation*. 2008;4(6):5. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-5>
13. Inzhutova AI. Registration of blebbing of the plasma membrane of peripheral blood lymphocytes as an express method for assessing the severity of the condition of patients with complicated forms of hypertension. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2007;(27):6-10. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/registratsiya-blebbinga-plazmaticheskoy-membrany-limfotsitov-perifericheskoy-kroviki-kak-ekspress-metod-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya/viewer>
14. Evseenko DA. An experimental model of liver cirrhosis in laboratory animals. *Problems of Health and Ecology*. 2019;(59):72-77. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/4760>
15. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. Moscow, RF; 2000. 312 p. DOI: <http://padabum.com/d.php?id=10709>

Информация об авторах / Information about the authors

Евсеенко Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Дундаров Залимхан Анварбекович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>
e-mail: surgery_2@gsmu.by

Dmitry A. Evseenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Zalimhan A. Dundarov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 2, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>
e-mail: surgery_2@gsmu.by

Надыров Эльдар Аркадьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>
e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Eldar A. Nadyrov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>
e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Евсеенко Дмитрий Александрович
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Dmitry A. Evseenko
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 13.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 08.11.2022

Принята к публикации / Revised 23.02.2023

УДК 616.833.58-007.17-018.1-073.43

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-12>



Дистрофические изменения седалищного нерва: сопоставление ультрасонографических и морфологических данных (пилотное исследование)

А. М. Юрковский¹, Е. И. Письменникова¹, С. Л. Ачинович²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить возможность применения ультрасонографии для идентификации незначительно выраженных (ранних), умеренно выраженных и значительно выраженных дистрофических изменений седалищного нерва.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных ультрасонографических и гистологических исследований 15 пар седалищных нервов, взятых у 8 мужчин и 7 женщин в возрасте 58 (52; 68) лет, находившихся на лечении по поводу различных онкологических заболеваний и умерших в 2022 г. от основного заболевания.

Результаты. Выявлен параллелизм между ультрасонографическим паттерном при незначительно выраженных, умеренно выраженных и значительно выраженных дистрофических изменениях седалищного нерва, с одной стороны, и гистологическим и иммуногистохимическим паттернами — с другой.

Заключение. Ультрасонография (В-режим) позволяет идентифицировать незначительно выраженные, умеренно выраженные и значительно выраженные дистрофические изменения седалищного нерва.

Ключевые слова: ультрасонография, невропатия седалищного нерва

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовая поддержка отсутствует.

Для цитирования: Юрковский АМ, Письменникова ЕИ, Ачинович СЛ. Дистрофические изменения седалищного нерва: сопоставление ультрасонографических и морфологических данных (пилотное исследование). Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):101–109. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-12>

Dystrophic changes in the sciatic nerve: a comparison of ultrasonographic and morphological data (pilot study)

Alexei M. Yurkovskiy¹, Evgeniya I. Pismennikova¹, Sergey L. Achinovich²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the possibility of using ultrasonography to identify mild (early), moderately severe and significantly severe dystrophic changes in the sciatic nerve.

Materials and methods. To achieve this goal, we compared ultrasonographic and histological data from 15 pairs of sciatic nerves taken from 8 men and 7 women aged 58 (52; 68) years who had been treated for different oncological diseases and died in 2022 from the underlying disease.

Results. Parallelism was revealed between the ultrasonographic pattern in mild, moderately severe and significantly severe dystrophic changes of the sciatic nerve, on the one hand, and the histological and immunohistochemical patterns, on the other hand.

Conclusion: Ultrasonography (B-mode) allows identifying mild, moderately severe and significantly severe dystrophic changes of the sciatic nerve.

Keywords: *ultrasonography, sciatic nerve neuropathy*

Author contributions. Yurkovskiy A.M., Pismennikova E.I., Achinovich S.L. research concept and design, collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the article for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Yurkovskiy AM, Pismennikova EI, Achinovich SL. Dystrophic changes in the sciatic nerve: a comparison of ultrasonographic and morphological data (pilot study). *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):101–109. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-12>

Введение

Периферическая нейропатия (ПНП) проявляется нарушением двигательной, сенсорной и (или) вегетативной функции одного или нескольких периферических нервов. Диагностика указанной патологии основывается на выявлении таких признаков ПНП, как изменения архитектуры, контуров, поперечного сечения и (или) анатомической непрерывности нерва (при ультрасонографии и (или) МРТ), изменения скорости распространения сдвиговой волны и (или) изменения цветового паттерна нерва (при ультразвуковой эластографии), изменения времени и скорости проведения, а также амплитуды и длительности потенциалов действия, вызванных стимуляцией нерва (при электромиографии) [1, 2].

Казалось бы, такое изобилие методов диагностики должно закрыть проблему раннего, т. е. в период между началом дегенерации нерва и появлением клинически выраженной дисфункции, выявления ПНП, однако пока этого не случилось. Это ожидаемо, поскольку диагностическая ценность приведенных выше признаков ПНП в значительной мере зависит от месторасположения и поперечного сечения пораженного нерва. До настоящего времени нет данных о том, существуют ли вообще какие-либо изменения на диагностических изображениях, которые можно было бы с уверенностью расценить как изменения, предшествующие или хотя бы совпадающие по времени с появлением изменений нервной проводимости [1]. Кроме того, отсутствуют и критерии, позволяющие разграничить дистрофические изменения нерва на незначительно выраженные, умеренно выраженные и значительно выраженные.

В этой связи существует необходимость в проведении данного исследования, поскольку есть основания полагать, что сопоставление данных морфологических (гистологических, иммуногистохимических) и ультрасонографических исследований позволит понять, какие изменения ультразвукового паттерна могут быть расценены как ранние признаки ПНП, а кроме того, разработать критерии, позволяющие разграничить дистрофические изменения по их выраженности.

Цель исследования

Изучить возможность применения ультрасонографии для идентификации незначительно выраженных (ранних), умеренно выраженных и значительно выраженных дистрофических изменений седалищного нерва.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление *in vitro* данных ультрасонографических и морфологических исследований 15 пар седалищных нервов, взятых у 8 мужчин и 7 женщин в возрасте 58 (52; 68) лет, находившихся на лечении в У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» по поводу различных онкологических заболеваний и умерших в 2022 г. от основного заболевания (субъекты с полифокальными дистрофическими изменениями в исследование не включались). Во всех случаях седалищные нервы не были непосредственно поражены опухолевым процессом.

Забор биологического материала для исследования проводился в соответствии с действующими нормативными документами и в ранние сроки (через 2 часа) после констатации биологической смерти (забор материала проводился через одинаковые промежутки времени после наступления биологической смерти, исходя из предположения, что темпы нарастания ранних посмертных изменений у исследуемых субъектов будут примерно одинаковыми). Участки седалищных нервов фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине, проводили через батарею спиртов возрастающей крепости, о-ксилол и парафин для гистологической заливки. Выполнялись гистологические срезы толщиной 4 мкм. Полученные гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону. Окрашенные препараты фотографировали в 5 полях зрения — объектив ×10 и в 5 полях зрения — объектив ×40 при помощи цифровой камеры Olympus SC20 с разрешением 1596 × 1196 пикселей. Использовался микроскоп Olympus CX41 RF. Площадь поля зрения при ис-

следовании изображения составила $190816 \mu\text{m}^2$ (объектив $\times 10$) и $119301 \mu\text{m}^2$ (объектив $\times 40$).

Для иммуногистохимического исследования использовалась система визуализации Novolink Max Polymer Detection System (Bond Leica Biosystems (UK)). В качестве хромогена применялся диаминобензидин. Использовались первичные моноклональные антитела к CD31 (маркер эндотелия сосудов, гликопротеин из класса молекул клеточной адгезии), клон 1A10 (Bond Leica Biosystems (UK)), клон V9 (Biocare Medical (USA)); Collagen IV (основной компонент, обеспечивающий стабильность базальной мембраны), клон Col94 (Biocare Medical (USA)); D2-40 (маркер эндотелия лимфатических сосудов), клон D2-40 (Biocare Medical (USA)); S100 (протеин из группы тканеспецифических кальций-связывающих белков, которые экспрессируются преимущественно в клетках нервной системы), клон 4C4.9 (Histo-Line Laboratories (Italy)). Положительный результат иммуногистохимической реакции проявлялся прокрашиванием исследуемых структур в коричневый цвет различной интенсивности (различных оттенков).

Подсчет экспрессии выполнялся полуколичественным методом. Количественная оценка уровня экспрессии проводилась с использованием морфометрической программы Aperio Image Score (алгоритма «positive pixel count») путем анализа цифрового изображения, полученного при помощи микроскопа и фотокамеры (увеличение: объектив $\times 40$), минимальное количество полей зрения — 5. Для количественной оценки определялся индекс интенсивности в иммунопозитивных участках (Iwavg) [3].

Для оценки ангиогенеза определяли показатель микрососудистой плотности (МСП) как отношение суммарной площади сосудов к общей площади поля зрения исследуемого под микроскопом объекта. Для определения площади сосудов микроциркуляторного русла использовали иммуногистохимическое определение экспрессии в срезах тканей маркера эндотелия сосудов CD31 [4].

Ультразвуковое сканирование проводилось в В-режиме в двух плоскостях (поперечной и продольной) независимо друг от друга двумя специалистами по заранее согласованной схеме. Для сканирования использовался ультразвуковой сканер экспертного класса LOGIQ P9 (использовался датчик с частотным диапазоном до 15 МГц). При сканировании оценивалось наличие или отсутствие нарушений внутренней архитектуры и эхогенности нерва в продольном и поперечном сечении.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ «Statistica», 10.0 (StatSoft, Inc., США, лицензия №AXXR012E839529FA).

В случае распределения количественных показателей, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей: Me [25; 75], при нормальном распределении признака — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$). Для оценки статистической значимости различий сравниваемых показателей использовался t-критерий Стьюдента и U-тест Манна – Уитни. Воспроизводимость результатов оценивалась посредством каппы Коэна.

Результаты

Ультрасонографический паттерн при изменениях, расцененных как незначительно выраженные (подгруппа 1)

На продольных сканах заметных структурных изменений не отмечалось в 3 из 5 случаев, в 2 случаях отмечалась «смазанность» границ между пучками нервных волокон и прослойкой фиброзно-жировой соединительной ткани между ними (т. е. периневрием). На поперечных сканах картина была более однозначной: во всех случаях отмечались немногочисленные гипоэхогенные пучки нервных волокон (на площади менее 1/3 поперечного сечения нерва), незначительно отличавшиеся по эхогенности от периневрия (рисунок 1).

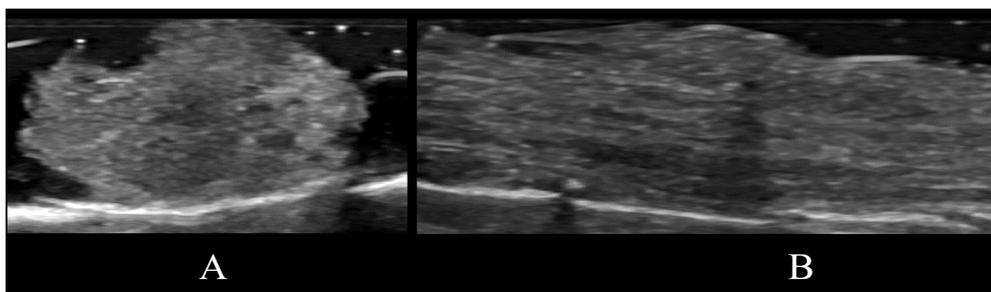


Рисунок 1. Ультрасонограмма седалищного нерва с незначительно выраженными (grad-1) дистрофическими изменениями: А — поперечное сечение; В — продольное сечение
Figure 1. Ultrasonogram of the sciatic nerve with mild (grad-1) dystrophic changes (A — transverse section, B — longitudinal section)

Указанному ультрасонографическому паттерну соответствовали данные гистологических и иммуногистохимических исследований, представленные на рисунке 2.

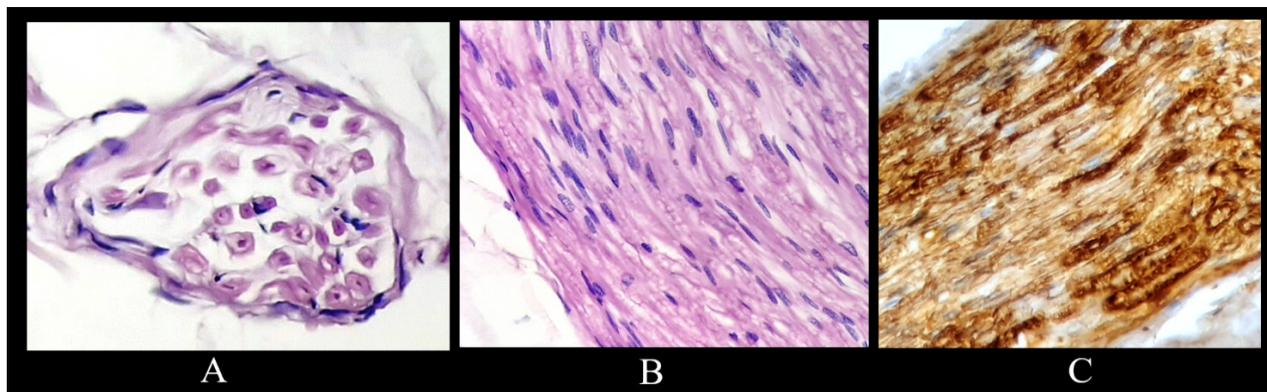


Рисунок 2. Микрофотографии седалищного нерва (незначительно выраженные дистрофические изменения, незначительно выраженный отек): А — поперечный срез нерва;

В — продольный срез нерва (окраска: гематоксилин и эозин, увеличение: объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$); С — продольный срез седалищного нерва, иммуногистохимическая реакция с антителами к S100: определяется окраска нервных волокон (хромоген-диаминобензидин, контрокрашивание: гематоксилин Майера, увеличение: объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$)

Figure 2. Micrographs of the sciatic nerve (weakly expressed dystrophic changes, slightly expressed edema): A — transverse section of the nerve; B — longitudinal section of the nerve. Hematoxylin and eosin staining (magnification: $\times 40$ objective, $\times 10$ eyepiece);

C — longitudinal section of the sciatic nerve, immunohistochemical reaction with antibodies to S100: the color of the nerve fibers is determined (chromogen-diaminobenzidine, back-staining: Mayer's hematoxylin, magnification: objective 40 \times , eyepiece 10 \times)

Ультрасонографический паттерн при изменениях, расцененных как умеренно выраженные (подгруппа 2)

На продольных сканах во всех случаях отмечалось повышение эхогенности прослойки фиброзно-жировой соединительной ткани между

пучками нервных волокон (причем как на продольных сканах, так и на поперечных) и увеличение количества (на площади от 1/3 до 2/3 поперечного сечения нерва) визуализируемых пучков нервных волокон (рисунок 3).

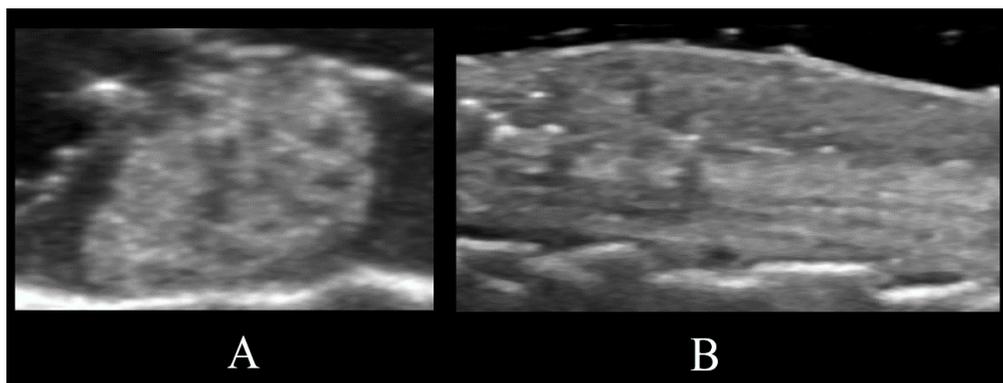


Рисунок 3. Ультрасонограмма седалищного нерва (grad-2) с дистрофическими изменениями:

А — поперечное сечение; В — продольное сечение

Figure 3. Ultrasonogram of the sciatic nerve with moderately pronounced dystrophic changes (grad-2):

А — transverse section, В — longitudinal section

Указанному ультрасонографическому паттерну соответствовали приведенные ниже данные гистологических и иммуногистохимических исследований (рисунок 4).

Ультрасонографический паттерн при изменениях, расцененных как значительно выраженные (подгруппа 3)

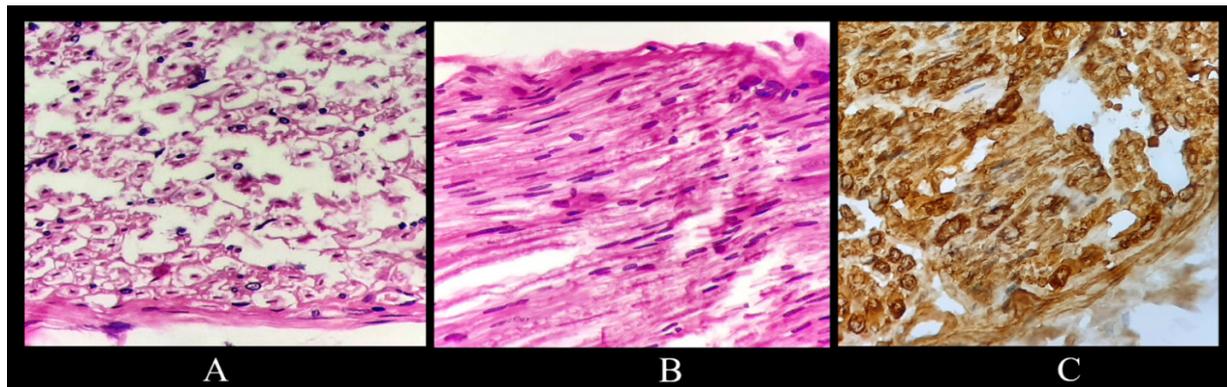


Рисунок 4. Микрофотографии седалищного нерва (умеренно выраженные дистрофические изменения и умеренно выраженный отек): А — поперечный срез нерва; В — продольный срез нервам (окраска гематоксилин и эозин, увеличение: объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$); С — продольный срез седалищного нерва, иммуногистохимическая реакция с антителами к S100: определяется окраска нервных волокон (хромоген–диаминобензидин, контрокрашивание: гематоксилин Майера, увеличение: объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$)

Figure 4. Microphotographs of the sciatic nerve (moderately expressed dystrophic changes, moderately expressed edema): A — transverse section of the nerve; B — longitudinal section of the nerve (hematoxylin and eosin staining, magnification: $\times 40$ objective, $\times 10$ eyepiece); C — longitudinal section of the sciatic nerve, immunohistochemical reaction with antibodies to S100: the color of the nerve fibers is determined (chromogen: diaminobenzidine, back-staining – Mayer's hematoxylin, magnification: objective $40\times$, eyepiece $10\times$)

На продольных сканах во всех случаях отмечались высокая экзогенность прослойки фиброзно-жировой соединительной ткани между пучками нервных волокон и увеличение количе-

ства (на площади более 2/3 поперечного сечения нерва) визуализируемых пучков нервных волокон (рисунок 5).

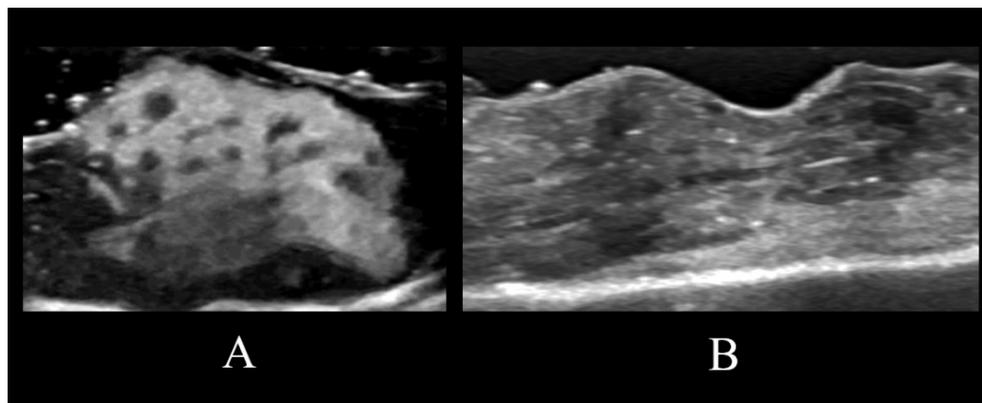


Рисунок 5. Ультрасонограмма седалищного нерва со значительно выраженными (grad-3) дистрофическими изменениями:

А — поперечное сечение; В — продольное сечение

Figure 5. Ultrasonogram of the sciatic nerve with marked dystrophic changes:

A — cross section, B — longitudinal section

Указанному ультрасонографическому паттерну соответствовали приведенные ниже дан-

ные гистологических и иммуногистохимических исследований (рисунок 6).

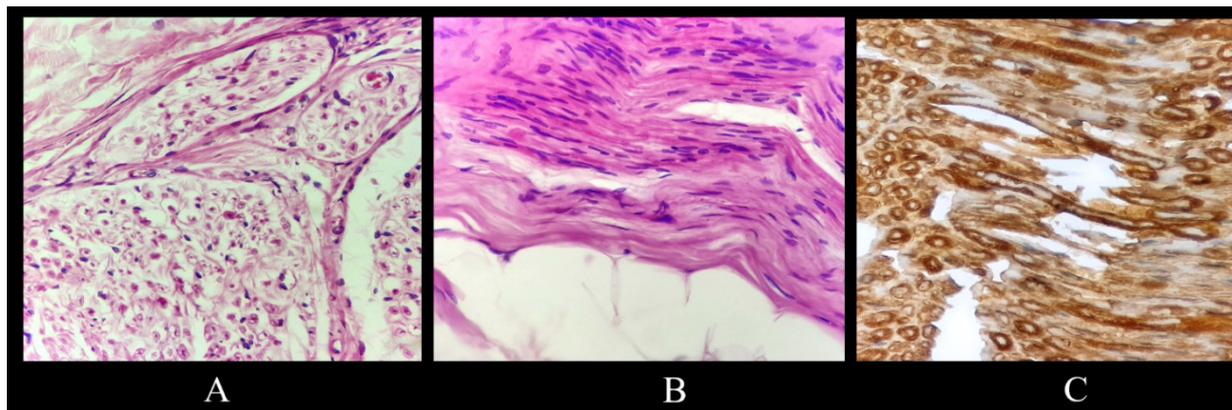


Рисунок 6. Микрофотографии седалищного нерва:

А — поперечный срез нерва: перинеурий с фиброзными изменениями, прослойки соединительной ткани, составляющие эндонеурий, утолщены; В — продольный срез нерва с выраженными дистрофическими изменениями: прослойки соединительной ткани, составляющие эндонеурий, с выраженными фиброзными изменениями (тонкая стрелка), и определяется избыточное разрастание (толстая стрелка) жировой ткани (окраска гематоксилином и эозином, увеличение: объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$); С — продольный срез седалищного нерва, иммуногистохимическая реакция с антителами к S100: определяется окраска нервных волокон (хромоген–диаминобензидин, контрокрашивание: гематоксилин Майера, увеличение: объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$)

Figure 6. Micrographs of the sciatic nerve:

A — transverse section of the nerve: perineurium with fibrous changes, the connective tissue layers composing the endoneurium are thickened; B — longitudinal section of the nerve with expressed dystrophic changes: interlayers of connective tissue composing the endoneurium with expressed fibrous changes (thin arrow) and excessive overgrowth (thick arrow) of fatty tissue (hematoxylin and eosin staining, magnification: $\times 40$ objective, $\times 10$ eyepiece); C — longitudinal section of the sciatic nerve, immunohistochemical reaction with antibodies to S100: the color of the nerve fibers is determined (chromogen –diaminobenzidine, back-staining – Mayer's hematoxylin (magnification: objective 40 \times , eyepiece 10 \times))

Для получения представления о значимости различий уровня экспрессии моноклональных мышечных антител к Collagen IV, S100, СД31 и D2-40 при незначительно выраженных (grade-1), умеренно выраженных (grade-2) и значительно выраженных (grade-3) дистрофических изменениях седалищного нерва нами была проведена их сравнительная оценка (таблица 1).

Таблица 1. Результаты оценки иммуногистохимического паттерна (Collagen IV, S100, СД31 и D2-40) при незначительно выраженных, умеренно выраженных и значительно выраженных дистрофических изменениях седалищного нерва (grade-1, grade-2, grade-3)

Table 1. Results of immunohistochemical pattern assessment (Collagen IV, S100, SD31 and D2-40) in mild dystrophic changes, moderately severe dystrophic changes and significantly severe dystrophic changes of the sciatic nerve (grade-1, grade-2, grade-3)

Показатель	Выраженность дистрофических изменений			p
	grade-1 (1)	grade-2 (2)	grade-3 (3)	
Collagen IV	157,3 [155,7; 157,8]	158,5 [157,8; 159,5]	161,4 [160,8; 162,4]	$p_{1,2} = 0,49$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,003$
S100 (продольное сечение)	147,3 [146,2; 147,7]	150,2 [148,2; 150,3]	152,9 [151,3; 156,9]	$p_{1,2} = 0,035$ $p_{1,3} = 0,05$ $p_{2,3} = 0,003$
S100 (поперечное сечение)	147,6 [146,7; 147,9]	149,3 [149,2; 151,1]	156,9 [156,8; 158,9]	$p_{1,2} = 0,01$ $p_{1,3} = 0,0002$ $p_{2,3} = 0,009$
СД31	0,6 [0,5; 1,1]	1,2 [0,9; 1,3]	1,5 [1,4; 1,5]	$p_{1,2} = 0,1$ $p_{1,3} = 0,01$ $p_{2,3} = 0,006$
D2-40	3,1 [3,0; 3,4]	3,6 [3,4; 3,7]	4,2 [4,1; 4,6]	$p_{1,2} = 0,02$ $p_{1,3} = 0,0008$ $p_{2,3} = 0,001$

Как видно из данных таблицы 1, нарастание степени выраженности дистрофических изменений в седалищном нерве сопровождалось статистически значимым ростом иммуногистохимических параметров.

При оценке воспроизводимости результатов ультрасонографического исследования при сканировании в продольном и поперечном сечении были получены следующие результаты: каппа Козна при оценке структуры нерва в продольном сечении составила 0,42, т. е. согласованность оказалась умеренной, при оценке структуры нерва в поперечном сечении — 0,68, т. е. согласованность оказалась достаточно высокой.

Обсуждение

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, имеется параллелизм между ультрасонографическим, гистологическим и иммуногистохимическим паттернами при незначительно выраженных (grade-1), умеренно выраженных (grade-2) и значительно выраженных (grade-3) дистрофических изменениях седалищного нерва. Подобный феномен ранее уже был отмечен в эксперименте на биологических моделях [3]. Примечательно, что в данном исследовании разница между показателями, отражающими уровень экспрессии моноклональных мышинных антител к Collagen IV, S100, СД31 и D2-40, по ряду позиций оказалась статистически значимой как между grade-1 и grade-2, так и между grade-2 и grade-3, что согласуется с визуальной оценкой ультрасонограмм, на которых дистрофические изменения на разных этапах патологического процесса также имеют достаточно четко очерченные различия: при незначительно выраженных изменениях пучки нервных волокон едва дифференцируются на поперечных сканах (рисунок 1), при умеренно выраженных (рисунок 2) эта разница становится более заметна, а при выраженных изменениях (рисунок 3) она становится резко выраженной за счет нарастания отека фиброзно-жировой соединительной ткани, окружающей пучки нервных волокон.

Подобная картина нарастающего интраневрального отека была отмечена и на МРТ-изображениях: так, в острую фазу (до 4 недель) отмечается однородно высокий сигнал на T2-взвешенных изображениях и ρd с подавлением жира; в подострую фазу (от 4 до 12 недель) — однородно высокий сигнал на T2-взвешенных изображениях и ρd с подавлением жира, а также усиление сигнала на T1-взвешенных изображениях; в хроническую фазу (более 12 недель) — усиление сигнала на T1-взвешенных изображениях [5, 6].

Вышеописанная динамика ультрасонографического паттерна при дистрофическом пора-

жении седалищного нерва согласуется с данными иммуногистохимических исследований, а именно с увеличением экспрессии S100 (наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях) [7, 8, 9], а также СД31, D2-40 и коллагена IV типа (увеличение экспрессии последних наблюдается при воспалительных изменениях [4]).

Таким образом, результаты, полученные при сопоставлении морфологических данных и данных ультразвуковых исследований, дают основания полагать, что изменения, соответствующие grade-1, grade-2 и grade-3, а также присущие им различия могут быть выявлены и при прижизненном ультразвуковом исследовании седалищного нерва.

Ограничения. Ограничением данного исследования было небольшое количество наблюдений, а также то, что авторы, работая только с морфологическим материалом, не располагали достоверными данными относительно неврологического статуса исследованных субъектов (в частности, авторы не располагали задокументированными при жизни результатами клинической и инструментальной оценки состояния седалищного нерва), поэтому не представляется возможным проследить взаимосвязь выявленных в данном исследовании морфологических и ультразвуковых изменений, с одной стороны, и клинических проявлений — с другой. Но так как целью данного исследования было только изучение возможности применения ультрасонографии для идентификации незначительно выраженных (ранних), умеренно выраженных и значительно выраженных дистрофических изменений седалищного нерва, то вышеуказанное обстоятельство вряд ли могло повлиять на результаты исследования и, соответственно, выводы.

Выводы

1. Ультрасонография позволяет разграничивать незначительно выраженные, умеренно выраженные и выраженные дистрофические изменения седалищного нерва.
2. Незначительно выраженным изменениям может соответствовать следующий ультрасонографический паттерн: немногочисленные гипохогенные пучки нервных волокон (на площади менее 1/3 поперечного сечения нерва), мало отличающиеся по эхогенности от периневрия.
3. Умеренно выраженным дистрофическим изменениям может соответствовать следующий ультрасонографический паттерн: повышение эхогенности прослойки фиброзно-жировой соединительной ткани между пучками нервных волокон и увеличение количества (на площади от 1/3 до 2/3 поперечного сечения нерва) визуализируемых гипохогенных пучков нервных волокон.

4. Значительно выраженным дистрофическим изменениям может соответствовать следующий ультразвукографический паттерн: высокая эхогенность прослойки фиброзно-жировой соединительной ткани между пучками нервных волокон и увеличение количества (на площади более 2/3 поперечного сечения нерва) визуализируемых гипоехогенных пучков нервных волокон.

5. Оптимальной позицией для разграничения незначительно выраженных, умеренно выраженных и значительно выраженных дистрофических изменений седалищного нерва является поперечное сечение.

Полученные результаты позволяют рекомендовать указанные критерии для апробации в клинической практике.

Список литературы

1. Zakrzewski J, Zakrzewska K, Pluta K, Nowak O, Miłoszewska-Paluch A. Ultrasound elastography in the evaluation of peripheral neuropathies: a systematic review of the literature. *Pol J Radiol.* 2019;84:e581-e591. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjr.2019.91439>
2. Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Мельникова АС, Письменникова ЕИ. Нейропатия верхних ягодичных нервов: нерешенные вопросы лучевой диагностики (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):12-17. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-2>
3. Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Бортновский ВН, Письменникова ЕИ, Ачинович СЛ, Веялкина НН. Радиационно-обусловленное поражение периферических нервов у белых крыс: сонорафические и гистологические сопоставления. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук.* 2022;26(1):90-96. DOI: <https://doi.org/10.26163/RAEN.2022.54.52.014>
4. Matsubara T, Ziff M. Basement membrane thickening of postcapillary venules and capillaries in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1987;30(1):18-30. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780300103>

5. Neufeld EA, Shen PY, Nidecker AE, Runner G, Bateni C, et al. MR imaging of the lumbosacral plexus: a review of techniques and pathologies. *J Neuroimaging.* 2015;25:691-703. DOI: <https://doi.org/10.1111/jon.12253>
6. Kim SG, Jung JY. Role of MR neurography for evaluation of the lumbosacral plexus: a scoping review. *J Korean Soc Radiol.* 2022 Nov;83(6):1273-1285. DOI: <https://doi.org/10.3348/jksr.2022.0001>
7. Esposito G, De Filippis D, Cirillo C, Sarnelli G, Cuomo R, Iuvone T. The astroglial-derived S100beta protein stimulates the expression of nitric oxide synthase in rodent macrophages through p38 MAP kinase activation. *Life Sci.* 2006;78(23):2707-2715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.023>
8. de Souza DF, Wartchow K, Hansen F, Lunardi P, Guerra MC, Nardin P, Goncalves CF. Interleukin-6-induced S100B secretion is inhibited by haloperidol and risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;43:14-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.12.001>
9. Hu J, Van Eldik LJ. Glial-derived proteins activate cultured astrocytes and enhance beta amyloid-induced glial activation. *Brain Res.* 1999;842(1):46-54. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01804-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01804-1)

References

1. Zakrzewski J, Zakrzewska K, Pluta K, Nowak O, Miłoszewska-Paluch A. Ultrasound elastography in the evaluation of peripheral neuropathies: a systematic review of the literature. *Pol J Radiol.* 2019;84:e581-e591. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjr.2019.91439>
2. Yurkovskiy AM, Melnikova AS, Nazarenko IV. Neuropathy of the superior gluteal nerves: unresolved issues of medical imaging (literature review) *Problems of Health and Ecology.* 2021;18(2):12-17. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-2>
3. Yurkovskiy AM, Nazarenko IV, Pismennikova EI, Achinovich SL, Veyalkina NN. Radiation-induced peripheral nerve damage in white rats: sonographic and histological comparisons. *Herald of education and science development of Russian Academy of Natural Sciences Herald of Russian Academy of Natural Sciences* 2022;26(1):90-96. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.26163/RAEN.2022.54.52.014>
4. Matsubara T, Ziff M. Basement membrane thickening of postcapillary venules and capillaries in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1987;30(1):18-30. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780300103>

5. Neufeld EA, Shen PY, Nidecker AE, Runner G, Bateni C, et al. MR imaging of the lumbosacral plexus: a review of techniques and pathologies. *J Neuroimaging.* 2015;25:691-703. DOI: <https://doi.org/10.1111/jon.12253>
6. Kim SG, Jung JY. Role of MR neurography for evaluation of the lumbosacral plexus: a scoping review. *J Korean Soc Radiol.* 2022 Nov;83(6):1273-1285. DOI: <https://doi.org/10.3348/jksr.2022.0001>
7. Esposito G, De Filippis D, Cirillo C, Sarnelli G, Cuomo R, Iuvone T. The astroglial-derived S100beta protein stimulates the expression of nitric oxide synthase in rodent macrophages through p38 MAP kinase activation. *Life Sci.* 2006;78(23):2707-2715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.023>
8. de Souza DF, Wartchow K, Hansen F, Lunardi P, Guerra MC, Nardin P, Goncalves CF. Interleukin-6-induced S100B secretion is inhibited by haloperidol and risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;43:14-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.12.001>
9. Hu J, Van Eldik LJ. Glial-derived proteins activate cultured astrocytes and enhance beta amyloid-induced glial activation. *Brain Res.* 1999;842(1):46-54. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01804-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01804-1)

Информация об авторах / Information about authors

Юрковский Алексей Михайлович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>
e-mail: yurkovsky@mail.ru

Alexei M. Yurkovskiy, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>
e-mail: yurkovsky@mail.ru

Письменникова Евгения Игоревна, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-545X>

e-mail: pismennikova.gsmu@gmail.com

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

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

e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Evgeniya I. Pismennikova, Assistant Lecturer of Department of Radiology with the Course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-545X>

e-mail: pismennikova.gsmu@gmail.com

Sergey L. Achinovich, Candidate of Medical Sciences, Head of Pathoanatomical Department of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

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

e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding autor

Юрковский Алексей Михайлович

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Alexei M. Yurkovskiy

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 04.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 31.01.2023

Принята к публикации / Revised 24.02.2023



Оценка способности к трудовой деятельности у пациентов, страдающих раком молочной железы с абсолютно неблагоприятным клинико-трудовым прогнозом

В. Б. Смычек¹, П. А. Ильяхин², Э. Г. Слипченко³, Л. Н. Титова³

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

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

³Медико-реабилитационная экспертная комиссия Минской области, Минский район, п. Лесной, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Разработать объективные критерии, применимые в практике медико-социальной экспертизы при оценке способности к трудовой деятельности у пациентов, страдающих раком молочной железы с абсолютно неблагоприятным в отношении жизни клинико-трудовым прогнозом.

Материалы и методы. Для реализации поставленных целей нами было проведено ретроспективное исследование 37 пациенток трудоспособного возраста со злокачественными новообразованиями молочной железы, которым при освидетельствовании (первичном или повторном) в медико-реабилитационных экспертных комиссиях (МРЭК) была установлена первая группа инвалидности в связи с абсолютно неблагоприятным в отношении жизни на ближайшее время клинико-трудовым прогнозом. Критериями включения в группу исследования являлись морфологически подтвержденный рак молочной железы, абсолютно неблагоприятный клинический и клинико-трудовой прогноз. Критериями исключения являлись синхронный и метасинхронный рак, наличие у пациента выраженной сопутствующей патологии.

Результаты. Полученные результаты исследования показали, что при освидетельствовании в МРЭК пациентов, страдающих раком молочной железы с абсолютно неблагоприятным прогнозом, целесообразно руководствоваться количественными значениями индекса Карновского и шкалы ECOG как наиболее простыми и универсальными критериями оценки общесоматического статуса пациента. В ходе исследования определены количественные значения данных показателей, коррелирующие со степенью выраженности ограничения способности к трудовой деятельности: при значениях индекса Карновского 60 баллов и более, статусе по ECOG 2–3 выявлена достоверная корреляция ($\tau = 0,51$, $p < 0,001$) с резко выраженным ограничением способности к трудовой деятельности (ФК 4). В результате исследования продемонстрировано, что инвалиды первой группы могут быть признаны трудоспособными с ограничениями только при более высоких значениях данных шкал с учетом вредных и опасных производственных факторов, а также класса условий труда.

Заключение. Нами установлено, что при оценке степени выраженности ограничения способности к трудовой деятельности у инвалидов первой группы с абсолютно неблагоприятным клинико-трудовым прогнозом целесообразно руководствоваться общепринятыми шкалами оценки общего состояния онкологического пациента (индексом Карновского, шкалой ECOG) с учетом имеющихся вредных и (или) опасных производственных факторов, а также класса условий труда.

Ключевые слова: рак молочной железы, абсолютно неблагоприятный прогноз, трудовая деятельность

Вклад авторов. Смычек В.Б.: разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически значимого содержания, утверждение рукописи для публикации; Ильяхин П.А.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка результатов исследования, редактирование; Слипченко Э.Г., Титова Л.Н.: сбор материала, редактирование, обсуждение результатов исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Смычек ВБ, Ильяхин ПА, Слипченко ЭГ, Титова ЛН. 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>

Assessment of employability in patients with breast cancer with a completely unfavorable clinical-labor prognosis

Vasily B. Smychek¹, Pavel A. Ilyukhin², Evelina G. Slipchenko³, Larisa N. Titova³

¹National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation, Minsk, Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³Minsk Regional Medical Rehabilitation Expert Commission, Minsk region, v. Lesnoi, Belarus

Abstract

Objective. To develop objective criteria applicable in the practice of medical and social expertise when assessing the employability of patients suffering from breast cancer with absolutely life-threatening clinical and labor prognosis.

Materials and methods. In order to realize our aims we conducted a retrospective study of 37 female patients of employable age with malignant neoplasms of the breast, who at examination (primary or repeated) in medical and rehabilitation expert commissions (MREC) were assigned the first disability group due to absolutely unfavorable clinical and labor prognosis in respect of life in the nearest future. Inclusion criteria were morphologically confirmed breast cancer, absolutely unfavorable clinical and clinical and labor prognosis. Exclusion criteria were synchronous and metachronous cancer, presence of significant concomitant pathology.

Results. The results of the study showed that it is reasonable to use quantitative values of the Karnovsky index and ECOG scale as the simplest and the most universal criteria for evaluation of the general somatic status of a patient when examining patients with breast cancer with absolutely unfavorable prognosis at MREC. During the study, the quantitative values of the given indicators correlating with the degree of severity of disability to labor activity are determined: at the values of the Karnovsky index 60 points and more, the ECOG status 2-3, a reliable correlation ($r = 0,51$, $p < 0,001$) with severely limited ability to work (AC 4) is revealed. As a result of the study, it was demonstrated that disabled individuals of the first group can be recognized as able-bodied with limitations only with higher values of these scales, taking into account harmful and dangerous production factors, as well as class of working conditions.

Conclusion. We found that when assessing the degree of severity of limitations to the ability to work in the disabled people of the first group with absolutely unfavorable clinical and labor prognosis, it is reasonable to be guided by the generally accepted scales of assessment of the general condition of a cancer patient (Karnovsky index, ECOG scale), taking into account the existing harmful and/or dangerous production factors, as well as the working conditions class.

Keywords: breast cancer, completely unfavorable prognosis, labor activity

Author contributions. V. Smychek: research concept and design, checking critical content, approval of the article for publication; P. Ilyukhin: research concept and design collecting material and creating a sample database, statistical data processing; E. Slipchenko, L. Titova: collecting and editing material, discussing data.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Smychek VB, Ilyukhin PA, Slipchenko EG, Titova LN. Assessment of employability in patients with breast cancer with a completely unfavorable clinical-labor prognosis. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):110–116. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-13>

Введение

Злокачественные новообразования молочной железы по-прежнему составляют глобальную проблему современной онкологии и занимают лидирующие позиции среди социально значимых заболеваний мирового масштаба. Несмотря на применяемые современные методы диагностики и лечения, широкое внедрение скрининговых программ, в конечном итоге увеличивающих продолжительность жизни женщин, страдающих раком молочной железы, в Республике Беларусь злокачественные новообразования данной локализации продолжают занимать лидирующее место в структуре заболеваемости, смертности [1, 2, 3] и инвалидности [4].

Согласно проведенным исследованиям, около половины женщин, страдающих раком молочной железы — это женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни [1]. В отличие от большинства злокачественных новообразований, пик манифестации которых наступает после 60–70 лет, наибольшее число случаев возникновения рака молочной железы приходится на возраст 45–59 лет [1, 2].

Продолжающийся рост заболеваемости раком молочной железы с одновременным увеличением продолжительности жизни (как безрецидивной так и общей выживаемости) [1, 5], несомненно, приводит к росту первичной инвалидности вследствие данной патологии. За по-

следние 10 лет наблюдения (2012–2021 гг.) отмечается стойкая тенденция к увеличению данного показателя. Так, на конец 2021 г. показатель первичной инвалидности составил 0,47 (на 10 тыс. населения), около 8,0 % от числа всех инвалидов составляли инвалиды первой группы [4].

В подавляющем числе случаев основанием для установления инвалидности пациентам со злокачественными новообразованиями является клиничко-трудовой прогноз [6, 7], при котором требуется обязательная оценка лишь одной категории жизнедеятельности — способности к трудовой деятельности. Согласно определению, клиничко-трудовой прогноз — это оценка возможности трудовой деятельности пациента, основанная на предвидении характера дальнейшего течения и исхода заболевания, с учетом закономерности развития патологического процесса, оценки результатов диагностики, медицинского наблюдения, возможности и эффективности лечения. Различают следующие виды клиничко-трудового прогноза: относительно неблагоприятный, сомнительный и абсолютно неблагоприятный в отношении жизни на ближайшее время. При относительно неблагоприятном клиничко-трудовом прогнозе устанавливается третья группа инвалидности (умеренное ограничение способности к трудовой деятельности — ФК 2), при сомнительном — вторая (пациент признается нетрудоспособным — ограничение способности к трудовой деятельности ФК 4), а при абсолютно неблагоприятном в отношении жизни на ближайшее время — первая группа инвалидности [8].

Нормативно правовыми документами Республики Беларусь, регламентирующими проведение медико-социальной экспертизы, не установлены параметры оценки способности к трудовой деятельности, более того, не определены критерии самой возможности занятости инвалида первой группы с абсолютно неблагоприятным течением злокачественного новообразования в трудовой деятельности.

В настоящее время при проведении медико-социальной экспертизы и оценке категорий жизнедеятельности применяется следующий алгоритм экспертно-реабилитационной диагностики: «клиничко-функциональный диагноз → степень выраженности нарушения функций → ограничение жизнедеятельности». Краеугольным камнем в данной схеме является правильная постановка клиничко-функционального диагноза у пациента со злокачественным новообразованием, клиничко-функциональная составляющая которого формулируется врачом-онкологом и, как правило, содержит информацию лишь о локализации опухоли, TNM-стадии, объемах проведенного лечения и клиничко-функциональной группе диспансерного на-

блюдения. «Функциональная» же составляющая диагноза формируется врачом-экспертом, параметры оценки которой в настоящее время не разработаны и поэтому являются субъективными.

Данная работа посвящена оценке возможности использования в практике медико-социальной экспертизы единых и широко применяемых в клинике показателей, характеризующих общее состояние пациента (индекса Карновского и шкалы ECOG), которые имеют количественную градацию и не требуют применения специальных методов диагностики (что немаловажно при освидетельствовании пациента вне организации здравоохранения) наряду с оценкой показателей тяжести и напряженности трудового процесса и наличия вредных и (или) опасных производственных факторов.

Цель исследования

Разработать объективные критерии, применимые в практике медико-социальной экспертизы при оценке способности к трудовой деятельности у пациентов, страдающих раком молочной железы с абсолютно неблагоприятным в отношении жизни клиничко-трудовым прогнозом.

Материалы и методы

Для реализации поставленных задач исследования с целью выявления факторов оценки способности к трудовой деятельности нами были изучены и проанализированы: оценка общего состояния пациента (индекс Карновского и шкала ECOG) [9], степени выраженности ограничения способности к трудовой деятельности (по функциональным классам), наличие вредных и (или) опасных производственных факторов, класса условий труда [10].

Всем пациенткам, включенным в группу исследования, была проведена комплексная экспертно-реабилитационная диагностика в консультативно-поликлиническом отделении государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» или в МРЭК г. Минска и Минской области. Период наблюдения составил 3 года (2019–2021 гг.).

Достоверность полученных результатов исследования подтверждалась статистической обработкой с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel, а также с использованием приложения Vassarstats.

Применялись следующие методы описательной статистики. Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывалось абсолютное число, относительная величина в процентах (р, %), при расчете погрешности отно-

сительной величины использовался 95 % доверительный интервал (95 ДИ). В процессе анализа качественных показателей двух и более независимых подгрупп использовался коэффициент ранговой корреляции Кенделла (τ). Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всем женщинам, включенным в группу исследования, была установлена первая группа инвалидности в связи с абсолютно неблагоприятным в отношении жизни на ближайшее время клинико-трудовым прогнозом: 31 пациентке (83,8 %, 95 ДИ: 68,9–92,4) соответствующая группа инвалидности установлена при переосвидетельствовании в связи с прогрессированием заболевания (рецидивы в исследуемой группе наблюдались в сроки от 3 до 36 месяцев). При первичном освидетельствовании инвалидами первой группы были

признаны 6 женщин (16,2 %, 95 ДИ: 7,7–31,1), у которых диагноз рака молочной железы был установлен уже в запущенной (четвертой) стадии. На момент направления на медико-социальную экспертизу большинство (24 случая, 64,9 %, 95 ДИ: 48,8–78,2) женщин находились в 4-й клинической группе диспансерного наблюдения (получали паллиативное лечение), во 2-й клинической группе диспансерного наблюдения находились 13 пациенток (35,1 %, 95 ДИ: 21,8–51,3).

На основе общепризнанных стандартных критериев оценки общего состояния онкологического пациента, отражающих его повседневную деятельность и физическую активность (шкала Карновского и оценка статуса по ECOG), нами осуществлен анализ между степенью выраженности ограничения способности к трудовой деятельности и количественным значением данных шкал (таблица 1).

Таблица 1. Оценка способности к трудовой деятельности в зависимости от значений индекса Карновского и оценки статуса по шкале ECOG при освидетельствовании в МРЭК ($n = 37$)
Table 1. Assessment of ability to work in patients depending on Karnofsky Performance Scale Index and ECOG Scale assessed by MREC

Индекс Карновского (баллы)	Оценка статуса по шкале ECOG	Ограничение способности к трудовой деятельности (случаев)								
		ФК 2			ФК 3			ФК 4		
		абс.	Р, %	95 ДИ	абс.	Р, %	95 ДИ	абс.	Р, %	95 ДИ
90–100	0	2	12,5	3,5–36,0	8	50,0	28,0–72,0	6	37,5	18,5–61,4
70–80	1	0	—	—	4	30,8	12,7–57,6	9	69,2	42,4–87,3
60 и менее	2-3	0	—	—	0	—	—	8	100,0	67,6–100,0

Анализ полученных результатов исследования общего состояния пациентов, включенных в выборку, показал, что 8 из них (21,6 %, 95 ДИ: 11,4–37,2) не могли обслуживать себя самостоятельно, нуждались в постороннем уходе или госпитализации (индекс Карновского составлял 60 баллов и менее, оценка по шкале ECOG — 2–3), все они (100,0 %, 95 ДИ: 67,6–100,0) в результате освидетельствования были признаны нетрудоспособными (ограничение способности к трудовой деятельности ФК 4). Среди пациентов с индексом Карновского 70–80 баллов и оценкой ECOG 1 (13 случаев, 35,1 %, 95 ДИ: 21,8–51,3) у 4 (30,8 %, 95 ДИ: 12,7–57,6) способность к трудовой деятельности была ограничена в выраженной степени (ФК 3), а 9 пациентов (69,2 %, 95 ДИ: 42,4–87,3) были признаны нетрудоспособными (ФК 4). Количество пациентов с нормальной физической активностью и сохраненной способностью к самообслуживанию (индекс Карновского — 90–100 баллов, оценка ECOG — 0) составило наибольшую группу среди всех обследо-

ванных (16 человек, 43,2 %, 95 ДИ: 28,7–59,1). По результатам освидетельствования трудоспособными с ограничениями (способность к трудовой деятельности ФК 2 или ФК 3) признаны 10 женщин (62,5 %, 95 ДИ: 38,6–81,5), нетрудоспособными (ФК 4) — 6 (37,5 %, 95 ДИ: 18,5–61,4).

Следующим этапом проведения исследования была оценка вредных и опасных производственных факторов, а также классов тяжести и напряженности трудового процесса у пациентов с высокими показателями общего состояния (с индексом Карновского 70 баллов и выше, ECOG 0–1) — 29 человек (78,4 %, 95 ДИ: 62,8–88,6) (таблица 2). Пациентам, нуждавшимся в посторонней помощи или госпитализации (8 человек, 21,6 %, 95 ДИ: 11,4–37,2) и признанным нетрудоспособными, дальнейшая оценка факторов и условий труда, а также классов тяжести и напряженности трудового процесса, влияющих на формирование способности к трудовой деятельности, не проводилась.

Таблица 2. Оценка способности к трудовой деятельности при освидетельствовании в МРЭК в зависимости от наличия факторов тяжести и напряженности трудового процесса, класса условий труда (n = 29)

Table 2. Assessment of ability to work in patients assessed by MREC depending on the gravity and tension of the work process, class of working conditions (n=29)

Наличие / отсутствие факторов трудового процесса	Ограничение способности к трудовой деятельности (случаев)								
	ФК 2			ФК 3			ФК 4		
	абс.	Р, %	95 ДИ	абс.	Р, %	95 ДИ	абс.	Р, %	95 ДИ
Факторы тяжести и напряженности трудового процесса отсутствовали, условия труда — допустимые (класс 2)	2	14,3	4,0–40,0	7	50,0	26,8–73,2	5	35,7	16,3–61,2
Присутствует воздействие вредных и/или опасных производственных факторов (класс 3.1 и выше)	0	—	—	5	33,3	15,2–58,3	10	66,6	41,7–84,8

При проведении анализа способности к трудовой деятельности у исследованной группы пациентов с высокими показателями общего состояния выявлено, что большинство пациентов (9 человек, 64,3 %, 95 ДИ: 38,8–83,7), у которых отсутствовали факторы тяжести и напряженности трудового процесса и имелись допустимые условия труда (класс 2) были признаны трудоспособными с ограничениями (ограничение способности к трудовой деятельности ФК 2 или ФК 3). При формировании индивидуальной программы реабилитации и абилитации инвалида, а также дополнения к заключению МРЭК в большинстве случаев данной категории пациентов указывалось сокращение продолжительности рабочего времени (5 случаев), в то время как лишь 5 пациентов (33,3 %, 95 ДИ: 15,2–58,3), у которых имелись опасные производственные факторы и/или класс условий труда соответствовал классу тяжести 3.1 и выше, в результате освидетельствования были признаны трудоспособными с ограничениями (выраженное ограничение способности к трудовой деятельности ФК 3). Всем 5 пациентам были установлены сокращенный режим рабочего времени и снижение класса условий труда до допустимых (класс 2).

Заключение

В результате исследования нами была проанализирована возможность использования клинических показателей (по шкалам оценки обще-

го состояния пациента — индекс Карновского, шкала ECOG) при оценке степени выраженности ограничения способности к трудовой деятельности у пациентов с абсолютно неблагоприятным течением рака молочной железы: при высоких показателях общесоматического состояния и отсутствии вредных и (или) опасных условий труда, а также допустимой тяжести и напряженности трудового процесса в большинстве случаев пациенты признаются трудоспособными с ограничениями, при низком общесоматическом статусе и (или) трудовой деятельности во вредных и (или) опасных условиях труда — нетрудоспособными (ограничение способности к трудовой деятельности ФК 4) ($t = 0,51$, $p < 0,001$).

Нами установлено, что при оценке способности к трудовой деятельности у данного контингента пациентов могут быть использованы количественные показатели оценки общего состояния онкологического пациента (индекс Карновского, шкала ECOG) с последующим их ранжированием по степени тяжести: при значении индекса Карновского 60 и менее и (или) шкале ECOG 2–3 пациент должен признаваться нетрудоспособным (способность к трудовой деятельности ФК 4), при значениях индекса Карновского более 60 и статусе по ECOG 0-1 дальнейшая оценка способности к трудовой деятельности проводится с учетом имеющихся вредных и (или) опасных производственных факторов, а также класса условий труда.

Список литературы

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Ahmedin J. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians*. 2021;18(3):442-449. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010-2019 гг., 2020. [Электронный ресурс]. Веб-сайт ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александров-

- ва». [дата обращения 2022 ноябрь 5]. Режим доступа: <https://omr.by/news/news-main/novyj-vypusk-rak-v-belarusi-tsifry-i-fakty-analiz-dannykh-belorusskogo-kantser-registra-za-2010-2019-gg>
3. Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник. [Электронный ресурс]. Веб-сайт Национального статистического комитета Республики Беларусь. [дата обращения 2022 октябрь 12]. Режим доступа: <http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/>

4. Смычек ВБ, Ильяхин ПА, Лушинская СИ. Характеристика первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований молочной железы. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2022;112(3):32-38. Режим доступа: <https://www.belcmt.by/ru/activity-of-the-center/journal/2022-number-3/>

5. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Москва, РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.

6. Складенко РТ, Довгалюк АЗ, Спиридонова ВС. Клинико-экспертная характеристика стойких нарушений функций при новообразованиях: пособие для врачей. Санкт-Петербург, РФ: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2018.

7. Смычек ВБ, Хулуп ВК, Милькаманович ВК. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. Минск: Юнипак, 2005.

8. О вопросах проведения медико-социальной экспертизы: постановление Министерства здравоохранения Респу-

блики Беларусь № 77 от 09.06.2021. [Электронный ресурс]. Национальный правовой Интернет-портала Республики Беларусь. [дата обращения 2022 ноябрь 5]. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W22136972>

9. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018. [Электронный ресурс]. Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь [дата обращения 2022 ноябрь 2]. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833500p>

10. О проведении обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 74 от 29.07.2019. [Электронный ресурс]. Веб-сайт Эталон ONLINE. [дата обращения 2022 ноябрь 2]. Режим доступа: <https://www.etalonline.by/document/?regnum=W21934675&ysclid=ld2sd17k74682269652/>

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Ahmedin J. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians*. 2021;18(3):442-449. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of data from the Belarusian Chancer-Register for 2010-2019, 2020. [Electronic resource]. Website N.N. Alexandrov National Cancer Centre. [date of access 2022 November 5]. Available from: <http://www.omr.by/news/news-main/novyj-vypusk-rak-v-belarusi-tsifry-i-fakty-analiz-dannykh-belorusskogo-kantser-registra-za-2010-2019-gg> (In Russ.).

3. Health care in the Republic of Belarus. Official statistical collection. [Electronic resource]. Website of the National Statistical Committee of the Republic of Belarus. [date of access 2022 October 12]. Available from: <http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/>. (In Russ.).

4. Smychek VB, Ilyukhin PA, Lushchynskaya SI. Characteristics of primary disability due to malignancy breast tumors. *Problems of public health organization and informatization*. 2022;112(3):32-38. Available from: <https://www.belcmt.by/ru/activity-of-the-center/journal/2022-number-3/> (In Russ.).

5. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2014. (morbidity and mortality). Moscow,

RF: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. (In Russ.).

6. Sklarenko RT, Dovgaluyk AZ, Spiridonova VS. Clinical expert characterization of persistent impairment of neoplasms: manual for doctors. St. Petersburg, RF: Publ. by RGPU im. Gercena, 2018. (In Russ.).

7. Smychek VB, Hulup VK, Milkamanovich VK. Medical and social assessment and rehabilitation. Minsk: Unipack, 2005. (In Russ.).

8. On questions of medical and social expertise: Resolution of the Ministry of Health № 77 от 09.06.2021. [Electronic resource]. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. [date of access 2022 November 5]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W22136972> (In Russ.).

9. On approval of the clinical protocol “Algorithms of diagnosis and treatment of malignant diseases”: Resolution of the Ministry of Health № 60 от 06.07.2018. [Electronic resource]. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus [date of access 2022 November 2]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833500p> (In Russ.).

10. Mandatory and extraordinary medical examinations of workers: Resolution of the Ministry of Health № 74 от 29.07.2019. [Electronic resource]. Website Etalon ONLINE. [date of access 2022 November 2]. Available from: <https://www.etalonline.by/document/?regnum=W21934675&ysclid=ld2sd17k74682269652/> (In Russ.).

Информация об авторах / Information about authors

Смычек Василий Борисович, д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3769-8249>

e-mail: rnpc@meir.by

Ильяхин Павел Александрович, старший преподаватель кафедры медицинской экспертизы и оценки качества оказания медицинской помощи, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3806-5857>

e-mail: pasha.dok87@mail.ru

Слипченко Эвелина Геннадьевна, главный врач, УЗ «Медико-реабилитационная комиссия Минской области», Минский район, п. Лесной, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-6170>

e-mail: minoblmrek@mrekmo.by

Титова Лариса Николаевна, заместитель главного врача по медицинской экспертизе и реабилитации, УЗ «Медико-реабилитационная комиссия Минской области», Минский район, п. Лесной, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9892-5133>

e-mail: minoblmrek@mrekmo.by

Vasily B. Smychek, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation

ORCID: <https://orcid.org/000-0003-3769-8249>

e-mail: rnpc@meir.by

Pavel A. Ilyukhin, Senior Lecturer of the Department of Medical Expertise and Quality Assessment of Medical Assistance, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3806-5857>

e-mail: pasha.dok87@mail.ru

Evelina G. Slipchenko, Chief Physician of Minsk Regional Medical Rehabilitation Expert Commission, Minsk Region, v. Lesnoi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-6170>

e-mail: minoblmrek@mrekmo.by

Larisa N. Titova, Deputy Chief Physician of Minsk Regional Medical Rehabilitation Expert Commission, Minsk Region, v. Lesnoi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9892-5133>

e-mail: minoblmrek@mrekmo.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ильюхин Павел Александрович
e-mail: pasha.dok87@mail.ru

Pavel A. Ilyukhin
e-mail: pasha.dok87@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 23.11.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 18.01.2023

Принята к публикации / Revised 24.02.2023



Страховая медицина Беларуси в первой трети XX в.

М. П. Каплиева¹, А. А. Каплиев²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Институт истории Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Охарактеризовать процесс развития страховой медицины в Беларуси в первой трети XX в.

Материалы и методы. Архивные, периодические и повествовательные источники, обработанные при помощи общенаучных и специальных исторических методов исследования.

Результаты. Страховая медицина в Беларуси зародилась в начале XX в. в виде больничных касс, которые обеспечивали оказание медицинской помощи рабочим в случае болезни, однако была фактически разрушена в годы Первой мировой войны. В БССР внедрение страховой медицины было осуществлено в период массового сокращения финансирования здравоохранения, связанного с введением новой экономической политики (нэпа). Фактически страховая медицина стала лишь финансовым донором Народного комиссариата здравоохранения, однако не выделилась в самостоятельную отрасль, что было характерно для дореволюционного периода, поэтому принцип единства советской медицины был сохранен. Характерной чертой изученного периода стал малый социальный охват медицинским страхованием, которое распространялось только на рабочих и служащих, составлявших небольшую часть населения БССР, где значительно преобладали сельские жители.

Заключение. Несмотря на успешный опыт организации страховой медицины, она являлась лишь временной мерой для поддержания ресурсов единой советской государственной медицины и в реальности охватывала крайне незначительный процент населения, ввиду чего после преодоления кризисных явлений в здравоохранении была свернута.

Ключевые слова: больничная касса, застрахованный, страховая медицина, здравоохранение, медицина

Вклад авторов. Каплиева М.П.: концепция и дизайн исследования, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Каплиев А.А.: сбор материала и создание базы данных, обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовая поддержка отсутствует.

Для цитирования: Каплиева МП, Каплиев АА. Страховая медицина Беларуси в первой трети XX в. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):117–122. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-14>

Insurance medicine in Belarus in the first third of the twentieth century

Marina P. Kaplieva¹, Alexey A. Kapliyev²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To characterize the process of development of insurance medicine in Belarus in the first third of the twentieth century.

Materials and methods. Archival, periodical and narrative sources processed using general scientific and special historical research methods.

Results. Insurance medicine in Belarus originated in the early twentieth century in the form of hospital sick funds, which provided medical care to workers in case of illness, but was actually destroyed during the First World War. In Soviet Belarus the development of insurance medicine began during a period of massive reduction in healthcare funding associated with the New Economic Policy. In fact, insurance medicine became only a financial donor to the People's Commissariat for Healthcare, but it was not distinguished as an independent branch, which was typical for the pre-revolutionary period, so the principle of unity of Soviet medicine was preserved. A characteristic feature of the studied period was the small social coverage of medical insurance, which applied only to workers and employees, who constituted a small part of the population of Soviet Belarus, where the rural population was greatly dominated.

Conclusion. Despite the successful experience of organizing insurance medicine, it was only a temporary measure to maintain the resources of unified Soviet state medicine and in reality covered an extremely small percentage of the population, so after the crisis in health care was overcome it was abolished.

Keywords: *sick-fund, insured, insurance medicine, healthcare, medicine*

Author contributions. Kapliyeva M.P.: research concept and design, discussing data, checking critical content, approving the article for publication. Kapliyev A.A.: collecting material and creating a sample database, reviewing publications on the topic of the article, obtaining experimental data, discussing data.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kapliyeva MP, Kapliyev AA. Insurance medicine in Belarus in the first third of the twentieth century. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):117–122. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-14>

Введение

В современном информационном пространстве периодически упоминается идея расширения в Беларуси страховой медицины как перспективного пути развития здравоохранения. Между тем Беларусь уже имеет богатый исторический опыт работы страхового сектора медицины как в дореволюционный период, так и во время становления советской системы здравоохранения на территории Беларуси. Данная статья раскрывает предпосылки появления и сущность работы страховой медицины на территории Беларуси в первой трети XX в.

Цель исследования

Охарактеризовать процесс развития страховой медицины в Беларуси в первой трети XX в.

Материалы и методы

Были использованы архивные, периодические и повествовательные источники, обработанные при помощи общенаучных и специальных исторических методов исследования.

Результаты и обсуждение

Период с конца XVIII и до конца XIX в. был связан с интенсификацией промышленного производства, что вызвало ухудшение условий труда рабочих и рост производственного травматизма и заболеваемости. Однако низкие зарплаты рабочих и вероятность потери места при долгосрочном простое из-за болезни не всегда позволяли им пользоваться услугами квалифицированных врачей. Эти тенденции вызвали заинтересованность рабочих в гарантированной медицинской помощи в случае травмы или болезни, что выразилось в возникновении добровольных обществ взаимопомощи, собирающих со всех участников определенные взносы, которые в случае болезни рабочего шли на оплату лечения или на помощь семье в случае его смерти. Примером такого типа объединений можно считать еврейские

хевры (от евр. «братство») — известные с XVII в. общества взаимопомощи ремесленников, действовавшие в большинстве крупных белорусских городов и объединявшие ремесленников одной специальности. Обязательные сборы с членов хевры шли на различные нужды объединения и в значительной степени именно на медицинскую помощь в случае болезни. Например, во второй половине XIX в. из общих сборов Могилевской хевры портных 40 % шло именно на выплаты трехрублевых субсидий на лечение в случае невозможности больного ремесленника оплатить лечение самостоятельно, также усилиями хевры организовывались ночные дежурства при постели больного [1].

В дальнейшем принцип взаимной помощи лег в основу концепции больничной кассы (от нем. *krankenkasse*), которая объединяла рабочих одного или ряда предприятий. Больничные кассы в случае болезни или утраты трудоспособности выплачивали необходимые для лечения рабочих средства из собственного фонда, состоявшего из регулярных взносов самих рабочих и их нанимателей. С расширением количества больничных касс в Европе укоренилась идея всеобщего страхования рабочих посредством их прикрепления к больничным кассам, которая нашла свое воплощение в создании так называемой «модели Бисмарка» (от фамилии ее создателя в Германии, канцлера Отто фон Бисмарка), включавшей обязательное медицинское страхование трудящихся. В последней четверти XIX в. модель организации больничных касс распространилась на всей территории Германии и Австро-Венгрии и таким образом приблизилась к границам Российской империи.

Однако на протяжении XIX в. Российская империя, куда с конца XVIII в. входили белорусские земли, оставалась преимущественно аграрным государством с небольшим количеством рабочих, что обусловило второстепенность вопросов медицинского страхования, вместо которого медленными темпами развивалась фабричная

медицина. Так, согласно Временному положению Комитета министров от 26 августа 1866 г. собственники заводов должны были содержать больницы для своих рабочих в расчете одна

кровать на 100 человек. Однако развитие фабричной медицины шло довольно медленно и по максимальным подсчетам охватывало не более 20 % промышленных предприятий (таблица 1) [2].

Таблица 1. Статистические сведения о состоянии фабричной медицины в белорусских губерниях Российской империи [3]

Table 1. Statistical data about the state of factory medicine in the Belarusian provinces of the Russian Empire

Губерния	Всего фабрик	Из них с организованной врачебной помощью	В процентах, %	В том числе с			
				больницами	приемными покоем	амбулаториями	неудовлетворительным состоянием медицинской помощи
Виленская	355	73	20,6	2	5	45	21
Витебская	197	12	6,9	—	3	9	—
Гродненская	556	114	20,5	1	7	86	20
Минская	306	24	7,8	1	—	15	8
Могилевская	303	10	3,3	—	1	5	4
Всего	1717	233	13,6	4	16	160	53

С реализацией в Российской империи программы «Великих реформ» во второй половине XIX в. значительно возрос ее промышленный потенциал: численность рабочих в России в 1897 г. составила уже несколько миллионов человек. Между тем условия труда рабочих стремительно ухудшались. По данным докладов дореволюционных белорусских врачебных съездов, фабричные рабочие обращались за медицинской помощью в 5 раз чаще сельского населения и в 3,5 раза чаще остальных категорий городского населения [4].

Несмотря на это, к началу XX в. элементы страховой медицины вводились только в отдельных отраслях промышленности, преимущественно добывающей и горной, что мало касалось территории Беларуси. Вместе с тем, революционная ситуация и рост рабочего движения принудили внедрить в Российской империи обязательную страховую медицину по немецкому образцу — «модель Бисмарка». Согласно закону «О страховании на случай болезни» от 23 июня 1912 г. владельцы предприятий должны были обеспечить своих рабочих надлежащей медицинской помощью и предусматривалось создание на всех предприятиях с числом сотрудников более 20 человек больничных касс, куда вносили средства как рабочие (1–3 % от зарплаты в зависимости от размеров предприятия), так и наниматели, которые доплачивали еще 2/3 от взноса рабочего. Управление делами кассы осуществляло правление, которое избиралось посредством выборов на общем собрании членов кассы. На собранные деньги страховые кассы реализовывали два

главных механизма обеспечения трудящихся в случае заболевания: 1) право на денежную помощь во время болезни; 2) право на получение бесплатной медицинской помощи [5].

Новая отрасль медицины развивалась довольно стремительно: если в начале 1913 г. появились первые больничные кассы в Минске и Витебске, то уже в конце года только на территории Минской губернии действовало 16 больничных касс. Страховые общества образовались также в Гомеле, Витебске, Мозыре и других городах. В результате к 1 мая 1914 г. на территории Беларуси функционировали 92 больничные кассы, в которых участвовало 37 801 человек, или свыше 2/3 рабочих Беларуси [6].

Несмотря на достигнутые успехи, в целом дореволюционная страховая медицина обслуживала не более 0,5 % от всего населения Беларуси так как не охватывала сельскую местность. Во время Первой мировой войны из-за мобилизации и разрушений количество застрахованных снизилось еще больше. Согласно отчету больничной кассы Минска и уезда, на 1 января 1916 г. в кассах оставалось только 1 047 рабочих [7]. Даже после окончания активных боевых действий страховые учреждения не всегда были способны восстановиться. Так, резолюция Первой губернской конференции представителей профсоюзов Могилевской губернии в июле 1918 г. гласила: «...принимая во внимание незначительное количество рабочих... решено больничных касс не открывать» [8].

После Октябрьской революции 1917 г. большевики рассматривали больничные кассы как

средство поддержания солидарности трудящихся, а потому развивали страховую медицину. Одной из первых предпринятых советской властью мер стала концентрация под контролем больничных касс лечебных учреждений, имевшихся в собственности промышленных предприятий, что было реализовано декретом Совета народных комиссаров (СНК) «О бесплатной передаче больничным кассам всех лечебных учреждений» от 14 ноября 1917 г. Однако в 1918 г. концепция большевиков в деле развития здравоохранения изменилась, и медицина была объединена в рамках Народного комиссариата здравоохранения (НКЗ) на основе принципов общедоступности, квалифицированности и бесплатности медицинской помощи, что не предусматривало существования ответвлений в виде страховой медицины. В результате поддержка страховых касс в условиях начала Гражданской войны и инфляции, обесценивавшей взносы трудящихся в кассы, фактически себя не оправдала. Согласно «Положению о социальном обеспечении трудящихся» от 31 октября 1918 г., больничные кассы ликвидировались, а все их лечебные учреждения и имущество с начала 1919 г. перешли под прямое управление НКЗ и медико-санитарных отделов местных Советов [9].

В начале 1920-х гг., с осуществлением нэпа, советское здравоохранение ощутило влияние рыночных механизмов в экономике, когда финансирование медицины было переведено с государственного бюджета на местные средства, которые не могли поддерживать в надлежащем состоянии лечебную сеть, что предопределило ее значительное сокращение. Попытки расширения финансирования привели к идее возобновления деятельности страхового сектора, но уже в рамках единой советской медицины. В ре-

зультате 15 ноября 1921 г. был издан Декрет о социальном страховании лиц, занятых наемным трудом, согласно которому все фабрики и заводы должны были вносить за своих работников страховые выплаты. Размер взносов на медицинскую помощь зависел от вредности условий производства по четырем разрядам и колебался в пределах 5,5–7 % от зарплаты рабочего. Для взимания страховых отчислений создавались территориальные страховые кассы (губернские, окружные, уездные), членами которых автоматически становились все рабочие и служащие без исключения, так как страхование являлось обязательным [2].

Страхование предусматривало как оказание медицинской помощи застрахованному и членам его семьи, так и денежные выплаты при утрате трудоспособности. Для выполнения этих функций создавались фонды социального страхования, состоявшие из 10 % от всех страховых взносов, а также пени и штрафов: с нанимателей — за неисполнение ими страховых законов, с работников — за прогулы и нарушения. Были созданы четыре фонда: «А» — на страхование по временной утрате трудоспособности, «Б» — по инвалидности, вдовству и сиротству, «В» — по безработице, «Г» — на лечебную помощь застрахованным [2].

В рамках сохранения единства советской медицины страховые кассы не создавали собственных медицинских учреждений и не нанимали врачей, а лишь перечисляли средства в пользу государственных медицинских учреждений, обслуживавших застрахованных, в результате чего до второй половины 1920-х гг. страховые средства фонда «Г» составляли около 1/3 финансирования здравоохранения БССР (таблица 2).

Таблица 2. Финансирование здравоохранения в БССР в 1926–1927 гг., в рублях [3]

Table 2. Financing of healthcare in BSSR in 1926–1927 in rubles

Средства	1926 г.	1927 г.
Государственный бюджет	1 884 800	2 102 700
Местный бюджет	5 064 300	5 421 800
Страховой фонд «Г»	3 607 850	3 523 000
Специальные средства	62 500	163 000
Всего	10 619 450	11 210 500

Параллельно с этим проходили изменения идеологического уклона в здравоохранении. Значительное падение финансирования в период начала нэпа предопределило невозможность равнозначного обслуживания всего населения и

обусловило отход от концепции общедоступности медицины, а финансовые вливания со стороны страхового сектора, в свою очередь, подтолкнули реализацию «классового подхода», в рамках которого первостепенное значение получало

оказание медицинской помощи застрахованным, что курировали отделы рабочей медицины в составе центральных и местных распорядительных органов здравоохранения [11]. Так, с 1922 г. в Витебске, Гомеле и Минске работали амбулатории, которые обслуживали исключительно застрахованных, с 1923 г. такие учреждения открылись в Бобруйске, Борисове, Мозыре и Слуцке. Для нужд застрахованных в Минске при губернской больнице было открыто отделение на 40 коек по хирургическим, гинекологическим и ушным болезням, выделен отдельный родильный приют. При амбулаториях работали консультации и «медицинская помощь на дому», которая обслуживала преимущественно застрахованных, в других лечебных учреждениях застрахованные получали право первоочередного приема. В уездах отдельные медицинские учреждения для застрахованных в основном отсутствовали, однако для них выделяли врачей в общих больницах и амбулаториях. С другой стороны, медики, обслуживавшие застрахованных, получали денежную прибавку к зарплате в 10 % из страхового фонда «Г» [12].

Преимущественное развитие рабочей медицины дало свои результаты, когда в 1927 г. на одного застрахованного в среднем приходилось 16 амбулаторных посещений, 4,4 визита врача на дом, а также 3,7 койко-дней в больницах. Нарком здравоохранения БССР М. Барсуков с удовлетворением констатировал выполнение данных в 1917 г. рабочему классу обязательств по обеспечению медицинской помощью [13].

Вместе с тем к концу 1920-х гг. страховой сектор медицины БССР накопил целый спектр нерешенных проблем. Так, дотации из фонда «Г» выделялись только для медицинских учреждений, где число обслуживаемых застрахованных составляло не менее 40 % от общего числа пациентов, однако этот показатель редко достигался в уездах. С другой стороны, в условиях сложности разграничения финансовых потоков медицинские учреждения зачастую обвинялись в нецелесообразном применении страховых средств

на нужды всех больных, а не только застрахованных. В таких условиях функционирование страхового сектора медицины становилось чрезвычайно затруднительным [14].

Заключение

К концу 1920-х гг. медицина БССР сумела восстановить утраченные во время нэпа позиции. С ростом лечебной сети потребность в существовании страховой медицины, которая вводилась как средство поддержания финансового состояния здравоохранения в условиях сокращений, отпала. Кроме того, свертывание страховой медицины было также predetermined относительно небольшой долей застрахованных в структуре населения БССР: на 1 мая 1927 г. их насчитывалось немногим более 150 тыс. человек. В результате, постановлением СНК БССР 27 апреля 1927 г. отделы рабочей медицины были ликвидированы, а все функции по обеспечению медицинской помощью застрахованных были окончательно переданы органам здравоохранения. Дальнейшее оказание медицинской помощи застрахованным развивалось только в русле единой советской медицины. Вместе с тем определенные элементы страхования в области медицины сохранялись до 1934 г., когда медицинское обслуживание начало обеспечиваться исключительно за государственный счет [15].

Таким образом, страховой сектор здравоохранения, который на территории современной Беларуси прошел институционализацию в начале XX в., в условиях межвоенного периода продолжил свое развитие уже в БССР. Общей чертой, предопределившей слабость страховой медицины белорусских земель как в дореволюционный период, так и в 1920-е гг., стал малый социальный охват медицинским страхованием, которое распространялось только на рабочих и служащих, составлявших лишь небольшую часть населения Беларуси, представленного в эти годы преимущественно сельскими жителями.

Список литературы

1. Прокопович СН. К рабочему вопросу в России. Санкт-Петербург: издание Е. Д. Кусковой; 1905.
2. Гришин ВВ, Мирский МБ, Данилишина ЕИ, Блохина НН, Гончарова СГ, Семенов ВЮ. Больничные и страховые кассы (отечественный опыт медицинского страхования). Москва; 1997.
3. Белоруссия в эпоху капитализма. Т. 2. Минск: Наука и техника; 1990.
4. Розенберг РВ. Больничные кассы и врачебная помощь. В: Труды Третьего съезда врачей Минской губернии; 1914 9–12 января; Минск: Электро-типография Илья Каплан; 1914: 467-471.
5. Об обеспечении рабочих на случай болезни: 23 июня 1912 г., № 37446. В: Полное собрание законов Российской Империи. Собр. Третье. Т.32. Санкт-Петербург: Гос. тип.; 1915. с. 855–867.
6. Игнатенко ИМ. Февральская буржуазно-демократическая революция в Белоруссии. Минск: Наука и техника; 1986.
7. Отчёт больничной кассы при промышленных предприятиях города Минска и уезда за 1916 год. Минск: Типография А. Перскаго; 1917.
8. Из резолюции 1-й губернской конференции представителей профессиональных союзов, фабрично-заводских комитетов и заведующих отделами труда Могилевской губернии. Звезда. 1918;99:4.
9. Лечебные заведения в ведении Наркома Здравоохранения. Известия Витебского Губернского Совета Крестьянских, Рабочих, Красноармейских и Батрацких Депутатов. 1918;236:4.

10. Барсукоў МІ. На шляху аздараўлення працы і быту рабочых і сялян Савецкай Беларусі (Да дзесяцігоддзя Беларускай Савецкай Сацыялістычнай Рэспублікі). *Беларуская мэдычная думка*. 1929;1:5-17.

11. Змачинская НФ. Рабочая медицина и ее роль в обеспечении квалифицированной медицинской помощью застрахованных в БССР (1922–1924 гг.). *Здравоохранение Белоруссии*. 1972;8:54-56.

12. Государственный архив Минской области. Ф. 464. Оп. 1. Д. 10.

13. Барсуков МИ. Охрана здоровья застрахованных в БССР за последние три года (1924–1927 г.). *Беларуская мэдычная думка*. 1928;1:3-20.

14. Государственный архив Минской области. Ф. 464. Оп. 1. Д. 8.

15. Аб організації мэдыцынскай дапамогі застрахованым : пастанова Савету Народных Камісараў БССР, 27 красавіка 1927 г. *Збор законаў і загадаў Рабоча-Сялянскага Ураду Беларускае Сацыялістычнае Савецкае Рэспублікі*. 1927;21:242-243.

References

1. Prokopovich SN. To the working question in Russia. Saint-Petersburg: edition by E. D. Kuskovoj; 1905. (in Russ.).

2. Grishin VV, Mirskij MB, Danilishina EI, Blohina NN, Goncharova SG, Semenov VJu. Hospital and insurance funds (domestic experience of medical insurance). Moscow; 1997. (in Russ.).

3. Belarus in the era of capitalism. Vol. 2. Minsk : Science and Technology; 1990. (in Russ.).

4. Rozenberg RV. Health insurance funds and medical care. In: Proceedings of the Third Congress of Doctors of the Minsk Province; 1914 January 9–12. Minsk : Ilya Kaplan Electro-Printing House; 1914: 467–471. (in Russ.).

5. On the provision of workers in case of illness; 1912 June 23. In: The Complete Collection of laws of the Russian Empire. Coll. 3rd. Vol. 32. Saint Petersburg; 1915. p. 855–867. (in Russ.).

6. February bourgeois-democratic revolution in Belarus. Minsk: Science and Technology; 1986. (in Russ.).

7. Report of the health insurance fund at industrial enterprises of the city of Minsk and the county for 1916. Minsk: A. Perskago Printing House; 1917. (in Russ.).

8. From the implementation of the 1st provincial Conference of representatives of professional trade unions, factory committees and heads of labor departments of Mogilev province. *Star*. 1918; 99: 4. (in Russ.).

9. Medical institutions run by the People's Commissar of Health. *News of the Vitebsk Provincial Council of Peasant, Workers, Red Army and Farmhand Deputies*. 1918;236:4. (in Russ.).

10. Barsukou MI. On the way of improving the work and life of workers and peasants of Soviet Belarus (to the tenth anniversary of the Belarusian Soviet Socialist Republic). *Belarusian medical thought*. 1929;1:5-17. (in Bel.).

11. Zmachinskaja NF. Working medicine and its role in providing qualified medical care to the insured in the BSSR (1922–1924). *Healthcare of Belarus*. 1972;8:54-56. (in Russ.).

12. The State Archive of the Minsk region. C. 464. Inv. 1. F. 10. (in Russ.).

13. Barsukov MI. Health protection of insured persons in the BSSR for the last three years (1924–1927). *Belarusian medical thought*. 1928;1:3-20. (in Russ.).

14. The State Archive of the Minsk region. C. 464. Inv. 1. F. 8. (in Russ.).

15. On the organization of medical care for the insured: Resolution of the Council of People's Commissars of the BSSR; 1927 April 27. *Code of laws and orders of the Workers' and Peasants' Government of the Belarusian Socialist Soviet Republic*. 1927;21:242-243. (in Bel.).

Информация об авторах / Information about authors

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4685-7440>

e-mail: kapliyeva@mail.ru

Каплиев Алексей Александрович, к.ист.н., доцент, старший научный сотрудник отдела новейшей истории Беларуси, ГНУ «Институт истории Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-6160>

e-mail: kapliyev@history.by

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4685-7440>

e-mail: kapliyeva@mail.ru

Alexey A. Kapliyev, Candidate of Historical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher at the Department of Modern History of Belarus, Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-6160>

e-mail: kapliyev@history.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Каплиева Марина Петровна

e-mail: kapliyeva@mail.ru

Marina P. Kapliyeva

e-mail: kapliyeva@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 07.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 01.11.2022

Принята к публикации / Revised 24.02.2023

УДК 614.876.06:621.039.58

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-15>



Выявление однородных по дозе внешнего облучения групп жителей загрязненных территорий по совокупности информативных фактор-признаков

Д. Б. Куликович¹, Н. Г. Власова^{1,2}

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

Резюме

Цель исследования. На основе установленных нами ранее закономерностей выявить профессионально и социально ориентированные однородные по дозе внешнего облучения группы жителей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, по совокупности информативных фактор-признаков.

Материалы и методы. Проведенное исследование является продолжением изучения факторов, оказывающих влияние на формирование дозы внешнего облучения у лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, в которое были включены данные о дозах внешнего облучения 25503 жителей Гомельской области, проживающих в 289 населенных пунктах, полученные методом индивидуального дозиметрического контроля, и выявленные ранее факторы, статистически обоснованно обуславливающие формирование дозы внешнего облучения.

Результаты. Анализ доз внешнего облучения жителей Гомельской области по совокупности информативных фактор-признаков показал, что наблюдается широкий разброс доз у лиц различных социальных сфер, что позволило сформировать профессионально и социально ориентированные однородные по дозе внешнего облучения группы с учетом выявленных ранее дозоформирующих факторов. Полученные результаты исследования статистически обоснованно показывают, что информативные фактор-признаки: профессиональная занятость, возраст и гендерная принадлежность в совокупности оказывают влияние на формирование индивидуальной дозы внешнего облучения.

Заключение. Сформированы профессиональные однородные по дозе внешнего облучения группы различных социальных сфер по совокупности информативных фактор-признаков, обуславливающих ее формирование у лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, что в дальнейшем станет основой для разработки метода реконструкции и прогноза индивидуализированной дозы внешнего облучения.

Ключевые слова: доза внешнего облучения, индивидуальный дозиметрический контроль, информативные фактор-признаки, группа профессиональной занятости

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования за счет собственных средств.

Для цитирования: Куликович ДБ, Власова НГ. Выявление однородных по дозе внешнего облучения групп жителей загрязненных территорий по совокупности информативных фактор-признаков. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):123–130. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-15>

Identification of groups of residents in contaminated territories homogeneous in the external exposure dose by a set of informative factors-signs

Dmitry B. Kulikovich¹, Natalie G. Vlasova^{1,2}

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

Abstract

Objective. On the basis of the regularities established earlier, to identify professionally and socially oriented, homogeneous by external exposure dose, groups of residents living in the contaminated with radionuclides territories according to the set of informative factor-signs.

© Д. Б. Куликович, Н. Г. Власова, 2023

Materials and methods. The present study is a continuation of the research of factors influencing external radiation dose formation in individuals living in areas contaminated with radionuclides. The data on external radiation doses for 25503 residents of Gomel region living in 289 settlements obtained by individual dosimetric control and the previously identified factors which statistically justify the external radiation dose formation were included in the study.

Results. Analysis of external exposure doses of Gomel region residents according to the set of informative factor-signs revealed that there is a wide dispersion of doses among different social groups which allowed to form professionally and socially oriented homogeneous groups according to external exposure dose taking into account dose forming factors revealed earlier. The results of the study statistically demonstrate that informative factor-signs: professional employment, age and gender affiliation together influence individual external exposure dose formation.

Conclusion. Professional homogeneous groups of different social groups were formed based on a set of informative factor-signs which determine its formation in individuals living in areas contaminated with radionuclides. This will become the basis for developing the method of reconstruction and prognosis of individualized external exposure dose in the future.

Keywords: external exposure dose; individual dosimetric control; informative factor-signs; occupational group

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

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The research was carried out as part of a dissertation research at our own expense.

For citation: Kulikovich DB, Vlasova NG. Identification of groups of residents in contaminated territories homogeneous in the external exposure dose by a set of informative factors-signs. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):123–130. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-15>

Введение

Для проведения радиационно-эпидемиологических исследований по установлению зависимости «доза-эффект» необходимо знание индивидуальных накопленных с момента аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) доз облучения, которое делает исследование актуальным.

Более надежная информация о дозах внешнего облучения населения может быть получена на основе данных индивидуального дозиметрического контроля (ИДК), однако применение этого метода на всей территории, подвергшейся радиоактивному загрязнению, является довольно сложной задачей, требующей значительных финансовых, физических и временных затрат [1, 2, 3]. Как следствие, существующие базы данных дозиметрической информации носят ограниченный характер, а их непосредственное использование для решения указанной задачи вызывает затруднения.

В результате возникает необходимость разработки метода оценки и прогноза индивидуализированной дозы внешнего облучения у лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях вследствие аварии на ЧАЭС, который будет учитывать гендерно-возрастные и социальные особенности формирования дозы внешнего облучения у индивида, так как для индивидуализации дозы внешнего облучения существующие методики нуждаются в корректировке, поскольку они не учитывают в полной мере информативные факторы [4, 5, 6, 7, 8].

Ведущим фактором дозоформирования является сам человек: его личностные характери-

стики, половая принадлежность, возраст, сфера занятости, уровень образования, который непосредственно определяет его поведение в социуме, и таким образом, доза внешнего облучения зависит не только от плотности загрязнения радионуклидами территории проживания и жизнедеятельности индивида, но и от его социально обусловленного поведения [9, 10, 11, 12, 13].

Задача исследования — более детальный анализ ранее выявленных нами факторов [14], оказывающих влияние на формирование доз внешнего облучения у лиц, проживающих на загрязненных территориях, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, который, в свою очередь, позволит сформировать однородные (по дозе внешнего облучения) группы по совокупности информативных фактор-признаков.

Цель исследования

На основе установленных нами ранее закономерностей выявить профессионально и социально ориентированные однородные по дозе внешнего облучения группы жителей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, по совокупности информативных фактор-признаков.

Материалы и методы

Проведенное исследование является продолжением изучения факторов, оказывающих влияние на формирование дозы внешнего облучения у лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, в которое были вклю-

чены данные о дозах внешнего облучения 25503 жителей Гомельской области (мужчин — 13074 (51 %), женщин — 12429 (49 %)), проживающих в 289 населенных пунктах, полученные методом индивидуального дозиметрического контроля сотрудниками Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, а также сотрудниками ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства за период 1988–1992 гг.

В соответствии с источником [14] в наше исследование были также включены выявленные ранее факторы, которые статистически обоснованно оказывают влияние на формирование дозы внешнего облучения:

1) **Гендерная принадлежность индивида.** У мужчин доза внешнего облучения значимо выше, чем у женщин ($F = 79,84$; $p < 0,05$).

2) **Возраст индивида.** Возрастные группы были сформированы по интервальной шкале, которая базируется на общепринятой классификации Всемирной организации здравоохранения, анализ которых позволил выявить 5 возрастных групп у мужчин ($F = 43,51$; $p < 0,05$) и 4 — у женщин ($F = 49,58$; $p < 0,05$).

3) **Профессиональная занятость индивида.** Был проведен анализ рода практической деятельности всех обследованных лиц, который позволил сформировать 6 групп объединенных профессий ($F = 122,13$; $p < 0,05$). Применяемая в исследовании структура профессиональной занятости представлена в таблице 1.

Таблица 1. Структура профессиональной занятости
Table 1. The Structure of employment

Группа	Код	Тип профессиональной занятости	Нормированная доза внешнего облучения ([мЗв·год ⁻¹ /кБк·м ⁻²] · 10 ³)
I*	01	Дети дошкольного возраста	5,28 ± 0,68
	02	Дети (школьники младших классов)	6,78 ± 0,33
	03	Дети (школьники старших классов)	6,08 ± 0,08
II*	11	Инвалиды и пенсионеры по инвалидности	7,75 ± 0,51
	12	Пенсионеры по возрасту	6,69 ± 0,06
	13	Безработные, домохозяйки	6,83 ± 0,28
III*	05	Студенты	6,41 ± 0,26
	10	Служащие	6,84 ± 0,09
	17	Военнослужащие	7,22 ± 0,33
	18	Медицинские работники	7,00 ± 0,25
IV*	06	Водители и механизаторы	7,65 ± 0,09
	07	Животноводы	7,78 ± 0,08
	08	Работники сельского хозяйства	7,46 ± 0,13
	09	Рабочие	7,51 ± 0,09
V*	15	Полеводы	8,35 ± 0,16
VI*	16	Работники лесхозов	10,83 ± 0,34

* Значимые различия между группами ($p < 0,05$ при апостериорных сравнениях)

Сравнение групп осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) (F ; p) [15]. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Обработка данных проводилась методами прикладной статистики с использованием MS Excel и программного пакета для статистического анализа «Statistica», 12.0. (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение

Для формирования профессиональных групп по совокупности информативных фак-

тор-признаков был проведен структурный анализ выявленных ранее 6 групп объединенных профессий (таблица 1), который выполнялся пошаговым включением гендерной и возрастной структуры обследованных лиц.

Методом ANOVA в выявленных ранее группах объединенных профессий было установлено, что между юношами и девушками I группы и между мужчинами и женщинами VI группы различий в средних значениях годовой дозы внешнего облучения нет ($F = 0,14$; $p > 0,05$ и $F = 0,32$; $p > 0,05$ соответственно).

Аналогично был проведен анализ гендерной структуры в остальных группах, который показал, что в каждой из них наблюдаются различия средних значений доз внешнего облучения (II группа — $F = 6,17$, $p < 0,05$; III группа — $F = 20,37$, $p < 0,05$; IV группа — $F = 6,86$, $p < 0,05$; V группа — $F = 4,84$, $p < 0,05$).

По результатам анализа было сформировано 10 групп профессиональной занятости обсле-

дованных жителей Гомельской области, проживающих на территориях 289 населенных пунктов, учитывающих их гендерную принадлежность ($F = 72,10$; $p < 0,05$). Выявленная структура представлена в таблице 2 и наглядно продемонстрирована на рисунке 1.

Таблица 2. Структура групп профессиональной занятости по гендерному признаку
Table 2. The structure of employment groups by gender

Группа	Гендерный признак (объединенные типы занятости (код профессии))	Нормированная доза внешнего облучения ([мЗв·год ⁻¹ /кБк·м ⁻²] · 10 ³)	p-value
I	Дети, юноши и девушки (дошкольного возраста (1), школьники младших классов (2), школьники старших классов (3))	6,14 ± 0,08	p = 0,704
II (b)	Женщины (инвалиды и пенсионеры по инвалидности (11); пенсионеры по возрасту (12); безработные, домохозяйки (13))	7,45 ± 0,07	p = 0,013
II (a)	Мужчины (инвалиды и пенсионеры по инвалидности (11); пенсионеры по возрасту (12); безработные, домохозяйки (13))	7,72 ± 0,06	
III (b)	Женщины (студенты (5); служащие (10); военнослужащие (17); медицинские работники (18))	6,55 ± 0,09	p < 0,001
III (a)	Мужчины (студенты (5); служащие (10); военнослужащие (17); медицинские работники (18))	7,28 ± 0,13	
IV (b)	Женщины (водители и механизаторы (6); животноводы (7); работники сельского хозяйства (8); рабочие (9))	6,61 ± 0,06	p = 0,009
IV (a)	Мужчины (водители и механизаторы (6); животноводы (7); работники сельского хозяйства (8); рабочие (9))	6,92 ± 0,11	
V (a)	Мужчины (полеводы (15))	7,87±0,23	p = 0,028
V (b)	Женщины (полеводы (15))	8,62 ± 0,22	
VI	Мужчины и женщины (работники лесхозов (16))	10,83 ± 0,34	p = 0,568

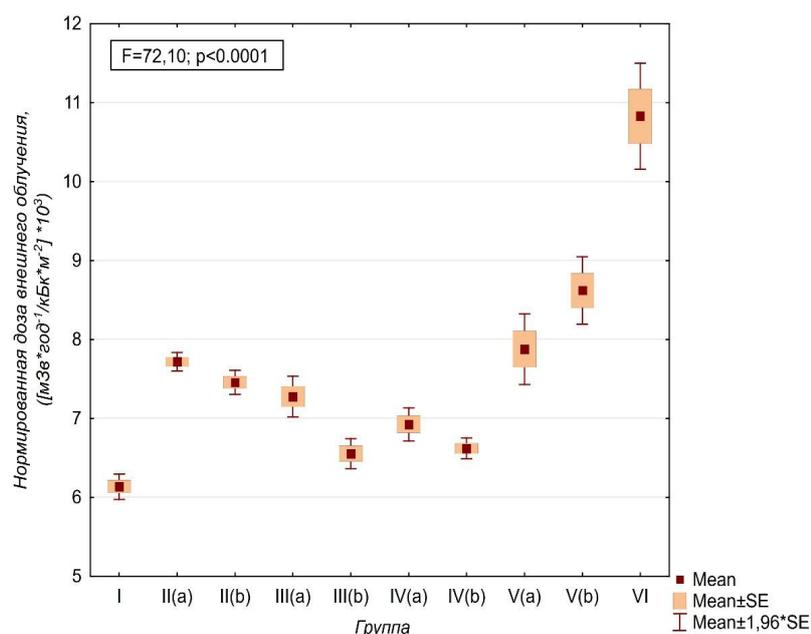


Рисунок 1. Сформированные группы объединенных профессий с учетом гендерной принадлежности
Figure 1. Formed groups of combined occupations by gender affiliation

Следующим этапом исследования был анализ зависимости дозы внешнего облучения от возраста в сформированных группах обследованных лиц по гендерному признаку, учитывающих социальный фактор, методом ANOVA.

В I группу были включены все обследованные дети в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия различий в средних значениях дозы внешнего облучения ($F = 2,29$; $p > 0,05$).

Анализ II группы показал, что у обследованных женщин не наблюдаются различия средних значений дозы внешнего облучения по всей интервальной возрастной шкале ($F = 0,28$; $p > 0,05$). Все обследованные женщины были включены в одну подгруппу II (b), напротив, у мужчин было выделено две подгруппы II (a_1) и II (a_2)), в которых средние значения дозы статистически значимо различаются ($F = 8,43$; $p < 0,05$), что позволило из данной группы выявить 3 профессионально ориентированные группы, учитывающая возраст обследованных.

Третья (III) группа была классифицирована на 2 социально ориентированные группы по гендерному признаку, поскольку в данной группе у обследованных лиц не наблюдались различия средних значений доз внешнего облучения по интервальной возрастной шкале ($F = 1,97$; $p > 0,05$ — для группы мужчин III (a) и $F = 1,48$; $p > 0,05$ — для группы женщин III (b) соответственно).

Проведенный анализ в IV и V группах показал значимые различия в средних значениях доз внешнего облучения как по гендерному, так и по возрастному признаку, что позволило выявить по 4 профессионально ориентированные группы из исследуемых, в которых в полной мере учтены вышеперечисленные факторы: $F = 4,36$; $p < 0,05$ — для IV (a_1) и IV (a_2) групп; $F = 20,71$; $p < 0,05$ — для IV (b_1) и IV (b_2); $F = 8,43$; $p < 0,05$ — для групп V (a_1) и V (a_2); $F = 6,29$; $p < 0,05$ — для групп V (b_1) и V (b_2) соответственно.

Анализ VI группы по совокупности информативных фактор-признаков позволил выявить 2 социально ориентированные группы ($F = 12,12$; $p < 0,05$), в которых наблюдались статистически значимые различия средних значений доз внешнего облучения. В группу VI (c) вошли исключительно мужчины среднего возраста, а группа VI (a) была сформирована из оставшихся обследованных лиц, в которую вошли женщины всех возрастов, мужчины молодого и пожилого возраста.

В результате проведенного анализа было сформировано 16 профессионально и социально ориентированных групп (таблица 3) по совокупности информативных фактор-признаков ($F = 47,99$; $p < 0,05$), в которых наблюдаются различия средних значений индивидуальных доз внешнего облучения.

Таблица 3. Структура групп обследованных лиц по совокупности информативных фактор-признаков

Table 3. The structure of examined individuals by a set of informative of factor-signs

Код группы	Описание группы		Нормированная средняя годовая доза внешнего облучения ([мЗв·год ⁻¹ /кБк·м ²] · 10 ³)	p-value в сформированных подгруппах
	тип занятости	гендерные особенности и возраст		
I	Дети	Юноши и девушки в возрасте до 18 лет	6,14 ± 0,08	p = 0,101
II (b)	Инвалиды и пенсионеры по инвалидности, пенсионеры по возрасту, безработные и домохозяйки	Женщины в возрасте от 18 лет и старше	6,62 ± 0,07	p = 0,750
II (a ₁)		Мужчины в возрасте от 18 до 54 лет; мужчины в возрасте от 63 лет и старше	6,76 ± 0,11	p = 0,040
II (a ₂)		Мужчины в возрасте от 55 до 62 лет	7,52 ± 0,25	
III (b)	Студенты, служащие, военнослужащие и медицинские работники	Женщины в возрасте от 18 лет и старше, которые занимаются трудовой деятельностью	6,57 ± 0,09	p = 0,228
III (a)		Мужчины в возрасте от 18 лет и старше, которые занимаются трудовой деятельностью	7,28 ± 0,13	p = 0,160

Окончание таблицы 3.

End of Table 3.

Код группы	Описание группы		Нормированная средняя годовая доза внешнего облучения ([мЗв·год ⁻¹ /кБк·м ⁻²] · 10 ³)	p-value в сформированных подгруппах
	тип занятости	гендерные особенности и возраст		
IV (b ₁)	Водители и механизаторы, животноводы, работники сельского хозяйства и рабочие	Женщины в возрасте от 18 до 40 лет; женщины в возрасте от 55 лет и старше	7,13 ± 0,10	p < 0,001
IV (b ₂)		Женщины в возрасте от 41 до 54 лет	7,84 ± 0,12	
IV (a ₁)		Мужчины в возрасте от 18 до 54 лет; мужчины в возрасте от 63 лет и старше	7,65 ± 0,12	p = 0,036
IV (a ₂)		Мужчины в возрасте от 55 до 62 лет	7,94 ± 0,07	
V (a ₁)	Полеводы	Мужчины в возрасте от 55 до 62 лет	6,92 ± 0,22	p = 0,008
V (a ₂)		Мужчины в возрасте от 18 до 54 лет; мужчины в возрасте от 63 лет и старше	8,26 ± 0,28	
V (b ₁)		Женщины в возрасте от 18 до 40 лет	7,37 ± 0,48	p = 0,012
V (b ₂)		Женщины в возрасте от 41 года и старше	8,86 ± 0,24	
VI (a)	Работники лесхозов	Мужчины в возрасте от 18 до 35 лет; мужчины в возрасте от 63 лет и старше; женщины в возрасте старше 40 лет	8,62 ± 0,67	p < 0,001
VI (c)		Мужчины в возрасте от 36 до 62 лет	11,46 ± 0,39	

Анализ рода деятельности всех обследованных лиц, учитывая их социальные и демографические особенности, показал, что наблюдается широкий разброс доз внешнего облучения (рисунок 2). Это объясняется спецификой трудовой деятельности индивидов в совокупности с гендерной принадлежностью и возрастом: у лиц, чья практическая деятельность связана с нахождением в большей степени на открытом воздухе, значение дозы внешнего облучения на 30–40 % выше, чем у лиц остальных категорий ($F = 47,99$; $p < 0,05$).

Полученные результаты исследования статистически обоснованно показывают, что информативные фактор-признаки — профессиональная занятость, возраст и гендерная при-

надлежность — в совокупности оказывают влияние на формирование индивидуальной дозы внешнего облучения.

Заключение

Сформированы профессиональные однородные по дозе внешнего облучения группы различных социальных сфер по совокупности информативных фактор-признаков, обуславливающих ее формирование у лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, что в дальнейшем станет основой для разработки метода реконструкции и прогноза индивидуализированной дозы внешнего облучения.

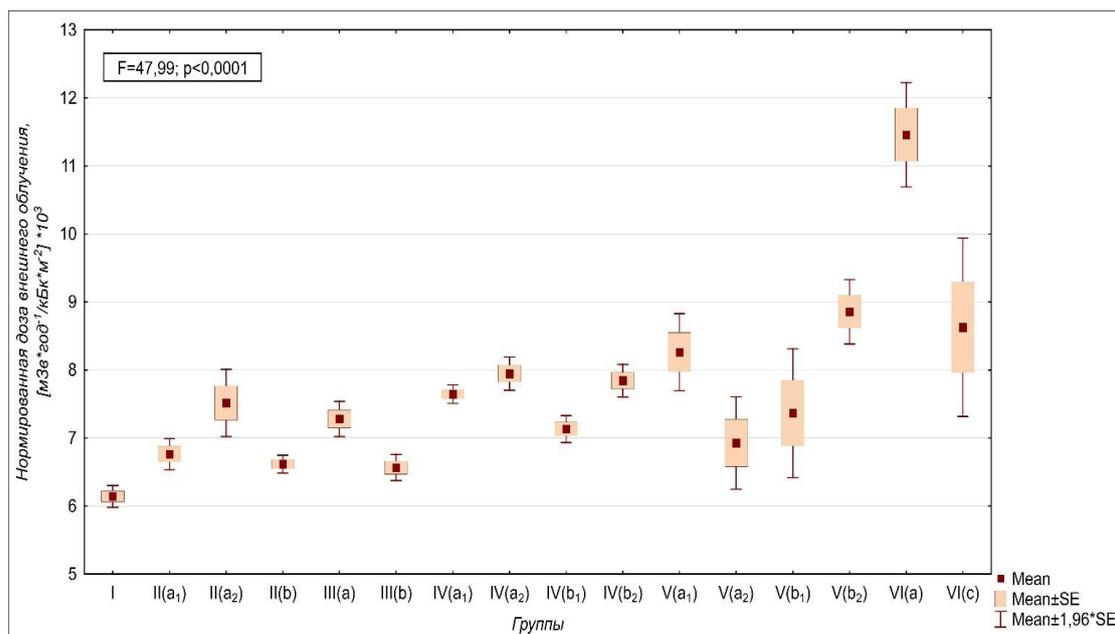


Рисунок 2. Выявленные группы по совокупности информативных фактор-признаков
Figure 2. Identified groups by a set of informative of factor-signs

Список литературы

- Власова НГ. Оценка средней годовой эффективной дозы внешнего облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь для зонирования территории. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2018;2(20):25-30. [дата обращения 2022 сентябрь 16]. Режим доступа: https://www.rcrm.by/upload/science/1_20/vlasova.pdf
- Эвентова ЛН, Аверин ВС, Матарас АН, Висенберг ЮВ. Мониторинг доз внешнего облучения населения Республики Беларусь в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2017;17(1):100-104. [дата обращения 2022 сентябрь 16]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/2772?show=full>
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP*. ICRP Publication 103. 2007;37(2-4). [дата обращения 2022 сентябрь 16]. Режим доступа: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103>
- Petoussi-Hens N, Satoh D, Endo A, Eckerman KF, Bolch WE, Hunt J, et al. ICRP Publication 144: Dose Coefficients for External Exposures to Environmental Sources. *Ann ICRP*. 2020 Oct;49(2):11-145. DOI: <https://doi.org/10.1177/0146645320906277>
- Harrison JD. The mandate and work of ICRP Committee 2 on doses from radiation exposure. *Ann ICRP*. 2018 Oct;47(3-4):9-19. DOI: <https://doi.org/10.1177/0146645318756223>
- Bellamy MB, Veinot KG, Hiller MM, Dewji SA, Eckerman KF, Easterly CE, Hertel NE, Leggett RW. Effective Dose Rate Coefficients for Immersions in Radioactive Air and Water. *Radiat Prot Dosimetry*. 2017 Apr 25;174(2):275-286. DOI: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncw103>
- Jönsson M, Tondel M, Isaksson M, Finck R, Wålander R, Mamour A, Råäf C. Modelling the external radiation exposure from the Chernobyl fallout using data from the Swedish municipality measurement system. *J Environ Radioact*. 2017 Nov;178:179-16-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2017.07.003>
- Yeom YS, Han H, Choi C, Shin B, Kim CH, Lee C. Dose coefficients of percentile-specific computational phantoms for photon external exposures. *Radiat Environ Biophys*. 2020 Mar;59(1):151-160. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-019-00818-w>
- Tzivaki M, Waller E. On the Use of Location and Occupancy Factors for Estimating External Exposure from Deposited Radionuclides. *Health Phys*. 2018 September;115(3):317-323. DOI: <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000875>
- Golikov VYu, Balonov MI, Jacob P. External Exposure of the Population Living in Areas of Russia Contaminated due to the Chernobyl Accident. *Radiant. Environ. Biophysics*. 2002 September; 41(10):185-193. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-002-0167-2>
- Kudryashev VA, Kim DS. Determination of the total effective dose of external and internal exposure by different ionizing radiation sources. *Radiat Prot Dosimetry*. 2019 Dec 31;187(1):129-137. DOI: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncz170>
- Vlasova NG, Rozhko AV, Visenberg YuV, Drozd EA. Dose Assessment in Population Living on Contaminated Territories at the Remote Period after the Chernobyl Accident International Conference on Global Emergency Preparedness and Response. International Atomic Energy Agency (IAEA). Book of Synopses. IAEA Headquarters, Vienna, Austria, 19-23 October 2015. Ref. No: CN-213. P. 250-255.
- MacDonell MM, Hertzberg RC, Rice GE, Wright JM, Teuschler LK. Characterizing Risk for Cumulative Risk Assessments. *Risk Anal*. 2018 Jun;38(6):1183-1201. DOI: <https://doi.org/10.1111/risa.12933>
- Куликович ДБ, Власова НГ. Статистический анализ факторов, оказывающих влияние на формирование дозы внешнего облучения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2022;19(3):99-105. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-3-14>
- Maria J. Blanca, Rafael Alarcon, Jaume Arnau, Roser Bono, Rebecca Bendayan. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*. 2017 November; 29(4):552-557. DOI: <https://doi.org/10.7334/psicothema2016.383>

References

- Vlasova NG. Assessment of the average annual effective dose of external exposure of residents of settlements of the Republic of Belarus for zoning the territory. *Biomedical problems of life*. 2018;2(20):25-30. [date of access 2022 September 16]. Available from: https://www.rcrm.by/upload/science/1_20/vlasova.pdf (in Russ.).
- Eventova LN, Averin VS, Mataras AN, Visenberg YuV. Monitoring of doses of external exposure of the population of the Republic of Belarus in the remote period after the Chernobyl accident. *Biomedical problems of life*. 2017;17(1):100-104. [date of access 2022 September 16]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/2772?show=full> (in Russ.).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP*. ICRP Publication 103. 2007;37(2-4). [date of access 2022 September 16]. Available from: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103>
- Petoussi-Henss N, Satoh D, Endo A, Eckerman KF, Bolch WE, Hunt J, Jansen JTM, Kim CH, Lee C, Saito K, Schlattl H, Yeom YS, Yoo SJ. ICRP Publication 144: Dose Coefficients for External Exposures to Environmental Sources. *Ann ICRP*. 2020 Oct;49(2):11-145. DOI: <https://doi.org/10.1177/0146645320906277>
- Harrison JD. The mandate and work of ICRP Committee 2 on doses from radiation exposure. *Ann ICRP*. 2018 Oct;47(3-4):9-19. DOI: <https://doi.org/10.1177/0146645318756223>
- Bellamy MB, Veinot KG, Hiller MM, Dewji SA, Eckerman KF, Easterly CE, Hertel NE, Leggett RW. Effective Dose Rate Coefficients for Immersions in Radioactive Air and Water. *Radiat Prot Dosimetry*. 2017 Apr 25;174(2):275-286. DOI: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncw103>
- Jönsson M, Tondel M, Isaksson M, Finck R, Wålander R, Mamour A, Rääf C. Modelling the external radiation exposure from the Chernobyl fallout using data from the Swedish municipality measurement system. *J Environ Radioact*. 2017 Nov;178:179:16-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2017.07.003>
- Yeom YS, Han H, Choi C, Shin B, Kim CH, Lee C. Dose coefficients of percentile-specific computational phantoms for photon external exposures. *Radiat Environ Biophys*. 2020 Mar;59(1):151-160. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-019-00818-w>
- Tzivaki M, Waller E. On the Use of Location and Occupancy Factors for Estimating External Exposure from Deposited Radionuclides. *Health Phys*. 2018 September;115(3):317-323. DOI: <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000875>
- Golikov VYu, Balonov MI, Jacob P. External Exposure of the Population Living in Areas of Russia Contaminated due to the Chernobyl Accident. *Radiant. Environ. Biophysics*. 2002 September; 41(10):185-193. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-002-0167-2>
- Kudryashev VA, Kim DS. Determination of the total effective dose of external and internal exposure by different ionizing radiation sources. *Radiat Prot Dosimetry*. 2019 Dec 31;187(1):129-137. DOI: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncz170>
- Vlasova NG, Rozhko AV, Visenberg YuV, Drozd EA. Dose Assessment in Population Living on Contaminated Territories at the Remote Period after the Chernobyl Accident International Conference on Global Emergency Preparedness and Response. International Atomic Energy Agency (IAEA). Book of Synopses. IAEA Headquarters, Vienna, Austria, 19-23 October 2015. Ref. No: CN-213. P. 250-255.
- MacDonell MM, Hertzberg RC, Rice GE, Wright JM, Teuschler LK. Characterizing Risk for Cumulative Risk Assessments. *Risk Anal*. 2018 Jun;38(6):1183-1201. DOI: <https://doi.org/10.1111/risa.12933>
- Kulikovich DB, Vlasova NG. Statistical analysis of factors contributing to the formation of the external radiation dose. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(3):99-105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-3-14>
- Maria J. Blanca, Rafael Alarcon, Jaume Arnau, Roser Bono, Rebecca Bendayan. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*. 2017 November; 29(4):552-557. DOI: <https://doi.org/10.7334/psicothema2016.383>

Информация об авторах / Information about authors

Куликович Дмитрий Борисович, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6063-6225>

e-mail: dimaproud@mail.ru

Власова Наталья Генриховна, д.б.н., профессор; заведующий лабораторией радиационной защиты, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; профессор кафедры экологической и профилактической медицины, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7805-8822>

e-mail: natalie_vlasova@mail.ru

Dmitry B. Kulikovich, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6063-6225>
e-mail: dimaproud@mail.ru

Natalie G. Vlasova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of the Radiation Protection Laboratory, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Professor at the Department of Environmental and Preventive Medicine at Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7805-8822>

e-mail: natalie_vlasova@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Куликович Дмитрий Борисович
e-mail: dimaproud@mail.ru

Dmitry B. Kulikovich
e-mail: dimaproud@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 30.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 09.01.2023

Принята к публикации / Revised 24.02.2023

УДК 616.135-007.64-08-036.4

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-16>

Первые клинические проявления расслаивающей аневризмы грудной аорты и важность их роли для своевременной диагностики заболевания

Н. Г. Кадочкина¹, А. В. Проневич²

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье представлен клинический случай расслаивающей аневризмы грудной аорты, первыми клиническими проявлениями явились типичные симптомы заболевания. Своевременная постановка диагноза и лечение являются особенно значимыми для предупреждения фатального исхода. Поздняя диагностика может быть связана в том числе с отсутствием настороженности врачей в отношении расслаивающей аневризмы аорты.

Ключевые слова: *расслоение аорты, синдром ускоренного СОЭ, болевой синдром*

Вклад авторов. Кадочкина Н.Г., Проневич А.В.: концепция и постановка предварительного диагноза, сбор материала по клиническому случаю, редактирование, обсуждение симптомов и проявлений болезни, описание самого клинического случая, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кадочкина НГ, Проневич АВ. Первые клинические проявления расслаивающей аневризмы грудной аорты и важность их роли для своевременной диагностики заболевания. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):131–135. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-16>

Early clinical manifestations of dissecting aneurysm of the thoracic aorta and the importance of their role for the timely diagnosis of the disease

Natalia G. Kadochkina¹, Anna V. Pronevich²

¹Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

This article presents a clinical case of dissecting thoracic aortic aneurysm. The first clinical manifestations were typical symptoms of the disease. Timely diagnosis and treatment are particularly important to prevent a fatal outcome. Late diagnosis may be related also to the lack of doctors' caution with regard to dissecting aortic aneurysm.

Keywords: *aortic dissection, accelerated ESR syndrome, pain syndrome*

Author contributions. Kadochkina N.G., Pronevich A.V.: research concept and preliminary diagnosis, collecting material of a clinical case, editing, discussion of the symptoms and manifestations of the disease, description of the clinical case itself, reviewing publications on the topic of the article, approving the article for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. Study conducted without sponsorship.

For citation: Kadochkina NG, Pronevich AV. Early clinical manifestations of dissecting aneurysm of the thoracic aorta and the importance of their role for the timely diagnosis of the disease. Health and Ecology Issues. 2023;20(1):131–135. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-16>

Аорта — самая большая и самая мощная артерия в организме человека, переносящая около 200 млн литров крови в течение всей его жизни. Одним из наиболее частых приобретенных заболеваний аорты наряду с атеросклерозом и аневризмами является ее расслоение [1, 2].

Расслоение аорты представляет собой жизнеугрожающее состояние, поражающее стенку аорты, преимущественно ее средний слой [1–3], и характеризуется сепарацией интимы с образованием ложного просвета (канала), заполненного кровью. Его образованию предшествует разрыв

внутреннего слоя аорты, через который кровь проникает в измененную среднюю оболочку и под давлением тока крови происходит расслоение аорты.

Частота возникновения расслаивающей аневризмы аорты относительно невелика и составляет 4–6 случаев на 100 тыс. человек в год, пик расслоения аорты приходится на возраст 60–70 лет, при этом мужчины подвержены этому заболеванию в 2 раза чаще женщин [4–6]. Примерно 75 % пациентов с расслоением аорты имеют в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), при этом интересно, что АГ сама по себе вместе с возрастом является предиктором расслоения аорты, не зависящим от диаметра аорты [7–9]. Важными детерминантами патофизиологического процесса при расслоении восходящего отдела грудной аорты считаются также атеросклероз и генетическая предрасположенность [1].

Своевременная диагностика расслаивающей аневризмы аорты сложна и представляет собой важнейшую клиническую проблему, так как симптомы расслоения аорты многообразны и могут имитировать широкий ряд сердечно-сосудистых, неврологических и хирургических заболеваний [10, 11]. При отсутствии лечения в первый день при расслоении аорты каждый час погибает 1 % всех заболевших, в течение первых двух недель — 75 % и в течение первого года — свыше 90 % пациентов [12]. Поэтому представляется крайне важным умение распознавать симптомы этого смертельно опасного заболевания для своевременного оказания необходимой медицинской помощи.

Случай из клинической практики

Пациент К., мужчина 54 лет, поступил в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в отделение иммунопатологии и аллергологии с диагнозом «Субфебрилитет неуточненной этиологии, синдром ускоренной скорости оседания эритроцитов (СОЭ)». Пациент предъявлял жалобы на выраженную одышку, общую слабость, головокружение, чувство подташнивания при незначительной физической нагрузке, при этом в горизонтальном положении усиления одышки он не отмечал. Также пациента беспокоили снижение аппетита, периодический кашель со слизисто-гноющей мокротой, снижение работоспособности и немотивированная субфебрильная температура тела (до 37,6 °С).

Из анамнеза заболевания было установлено, что пациент заболел около 3 месяцев назад, когда внезапно появилась резкая, интенсивная, «разрывающая» боль за грудиной, которую па-

циент описывал как «внезапный удар ножом». Пациент вызвал бригаду скорой медицинской помощи, при этом, со слов пациента, для купирования болевого синдрома потребовались наркотические обезболивающие средства. С подозрением на острую сердечно-сосудистую патологию он был госпитализирован в кардиологическое отделение центральной районной больницы, откуда был переведен в терапевтическое отделение учреждения здравоохранения «Василевичская городская больница», а затем в терапевтическое отделение учреждения здравоохранения «Речицкая центральная районная больница» с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца (ИБС): атеросклеротический кардиосклероз. Н2А. АГ III степени, риск 4. Хроническая обструктивная болезнь легких, смешанный тип, ДН1. Синдром ускоренного СОЭ. Анемия легкой степени. Субфебрилитет неуточненной этиологии». Согласно предоставленным данным догоспитального обследования, в кардиологическом отделении центральной районной больницы при поступлении были выполнены электрокардиограмма (ЭКГ), лабораторные методы диагностики — без признаков острой коронарной патологии, эхокардиография (ЭхоКГ) — установлено расширение восходящего отдела аорты до 42 мм, без зон дискинеза миокарда. По поводу синдрома ускоренного СОЭ и немотивированного субфебрилитета пациенту были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, результаты которых не выявили причину вышеуказанных патологий. В дальнейшем для обследования и лечения пациент был госпитализирован в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Из анамнеза жизни: около 15 лет страдал АГ, с максимальным повышением артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст., гипотензивные препараты регулярно не принимал. Три года назад перенес инфаркт головного мозга в левом каротидном бассейне с правосторонним гемипарезом, лечился стационарно. Курил около 35–40 лет более одной пачки папирос в день. Отец умер внезапно в возрасте 60 лет от сердечно-сосудистой патологии.

При определении объективного статуса общее состояние пациента можно было оценить как средней степени тяжести. При осмотре наблюдались бледность, «серость» и диффузный цианоз кожных покровов. Пациент правильно телосложения, ИМТ — 21 кг/м², температура тела — 37,3 °С. При проведении перкуссии границы сосудистого пучка были расширены вправо. Аускультативно тоны сердца приглуше-

ны, ритмичны, в III–IV межреберье слева выслушивался неинтенсивный диастолический шум. АД — 160/75 мм рт. ст., пульс — 92 удара в минуту, ритмичный. Дыхание в средних и нижних отделах обоих легких везикулярное, выслушивались сухие рассеянные хрипы (незначительное количество), одышка смешанная, частота дыхания — 18 в минуту. Appetit снижен. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступала из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Нарушения мочеиспускания, стула отмечено не было.

Учитывая жалобы, данные физикального осмотра и анамнез заболевания, пациенту в срочном порядке была выполнена ЭхоКГ. Из заключения исследования следует, что у пациента имелись признаки атеросклероза аорты, регургитация на трикуспидальном клапане 1–2-й ст., аортальном клапане — 2–3-й ст., пограничное высокое давление на клапане легочной артерии, диастолическая дисфункция левого желудочка, тип 1, гипертрофия миокарда левого желудочка, сниженная глобальная сократимость миокарда (фракция выброса левого желудочка — 54 %), гипокинез базально-перегородочного, средне-перегородочного, базально-переднего сегментов левого желудочка, аневризматическое расширение восходящего отдела аорты (аорта: диаметр на уровне аортального клапана — 32 мм, в восходящем отделе — 61 мм), нельзя исключить расслоение с формированием ложного хода, выстланного тромботическими массами, размер 4,7 × 2,1 см, признаки умеренного гидроперикарда.

Для подтверждения диагноза была выполнена компьютерная ангиография аорты. Описание: аорта на уровне луковицы — 42 мм, примерно в 3,5 см от уровня клапана по право-передней стенке определяется дефект интимы, общий просвет расширяется до 60 × 62 мм, видны два просвета, разделенные тонкой перегородкой, ложный — шириной 40 мм, истинный — 20 мм, расслоение прослеживается на протяжении примерно 8 см, заканчивается в начале дуги, дуга — 32 мм, нисходящая аорта — 24 мм, в полости перикарда определяется жидкость слоем до 1 см в передних отделах. Заключение: расслаивающаяся аневризма восходящей аорты (тип 2 по Де Бейки).

При анализе общего анализа крови выявлено снижение гемоглобина (123 г/л), увеличение лейкоцитов крови ($10,5 \times 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ (49 мм/ч). ЭКГ: признаки гипертрофии левых отделов сердца; УЗИ брахиоцефальных артерий: признаки стенозирующего атеросклероза.

В экстренном порядке пациент был консультирован кардиохирургом учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр». Выставлен диагноз: «ИБС: атероскле-

ротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты. Хроническая расслаивающаяся аневризма грудной аорты, тип 2 по Де Бейки. Гидроперикард без угрозы тампонады. Недостаточность аортального клапана 2–3-й ст. АГ III степени, риск 4. H2A».

Для дальнейшего оперативного лечения пациент был переведен в кардиохирургическое отделение учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр».

Обсуждение

На практике врач нередко встречается с острыми заболеваниями, требующими немедленной дифференциальной диагностики для выбора тактики оказания неотложной помощи. Необходимо помнить, что срочная дифференциальная диагностика у пациентов с интенсивной болью в груди и симптомами, угрожающими его жизни, требуется при следующих состояниях: остром коронарном синдроме, тромбозе легочной артерии, расслаивающейся аневризме аорты, разрыве пищевода и напряженном пневмотораксе [13].

В данном клиническом случае показано, что сложность своевременной диагностики расслаивающейся аневризмы аорты связана с низкой настороженностью врачей первичного звена здравоохранения в отношении этого не частого, но смертельно опасного заболевания. Правильная диагностика расслаивающихся аневризм и разрывов аорты возможна при тщательной детализации болевого синдрома и четком представлении о его особенностях в различных клинических ситуациях. Согласно данным регистра IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection), в который включены 464 пациента с острым расслоением аорты из 12 международных специализированных медицинских центров, боль является самым частым первым симптомом острого расслоения (96 %) [14]. Есть в описании боли при расслоении аорты ряд особенностей, которые должны привлечь внимание врача и вызвать подозрение на это заболевание. Пациенты часто описывают боль такими словами, как «разрывающая», «острая», «режущая», «внезапный удар ножом», как это и имело место в данном клиническом случае. Боль при расслоении аорты сильная и внезапная как в начале, так и в дальнейшем, в отличие от боли при инфаркте миокарда, которая обычно носит нарастающий характер и не такая интенсивная.

Другой важной характеристикой боли при расслоении аорты является ее мигрирующий характер в другие места по направлению расслоения аорты. Однако такую мигрирующую боль описывают не более 17 % пациентов [14, 15]. Не указывал на мигрирующий характер боли и пациент К.

В приведенном клиническом случае в остром периоде расслоения аорты, несмотря на острую боль, требующую введения наркотических обезболивающих средств, отсутствовали признаки острой левожелудочковой недостаточности, опасные аритмии, а при стационарном обследовании не было ЭКГ и лабораторных признаков острого инфаркта миокарда. Такая клиническая ситуация вызывала необходимость поиска наряду с ИБС альтернативного диагноза, в том числе расслоения аорты. Для своевременной постановки правильного диагноза необходимо также принимать во внимание наличие у пациента длительного стажа АГ, курения и отягощенного семейного анамнеза.

Заключение

Таким образом, данный клинический пример показывает нецензурную значимость полноценного и своевременного клинического обследо-

вания и правильной интерпретации полученных данных, в том числе жалоб, анамнеза заболевания, ЭКГ, лабораторных данных, эхокардиографии у пациентов старше 40 лет, особенно мужчин с остро развившейся интенсивной болью в грудной клетке, для своевременной диагностики жизненно опасных заболеваний, каким является расслаивающая аневризма аорты. Также данный пример отражает важность контроля АГ как одного из ведущих факторов риска развития этого опасного патологического состояния и отказа от курения как одного из факторов прогрессирования данной патологии.

Существует острая необходимость в профилактической направленности практической деятельности врача-терапевта, нацеленной на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обязательным условием является пропаганда здорового образа жизни, а также скрининговое обследование для выявления аневризм.

Список литературы

1. Braverman AC, Schermerhorn M. Diseases of the aorta. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 1295-337.
2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873-926.
DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:e27-e129.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.015>
4. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation*. 2018;137:1846-1860.
DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264>
5. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J*. 2018;39:739-749d.
DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx319>
6. Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet*. 2015;385:800-811.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61005-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61005-9)
7. Bossone E, Ranieri B, Romano L, et al. Acute aortic syndromes: diagnostic and therapeutic pathways. *Heart Fail Clin*. 2020;16:305-315.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.03.002>
8. Bossone E, Russo V, Salzano A, Eagle K. Medical Conditions Predisposing to Aortic Dissection and Preventive Strategies. In: Sellke FW, Coselli JS, Sundt TM, Bavaria JE, Sodha NR. (eds) *Aortic Dissection and Acute Aortic Syndromes*. Springer, Cham; 2021.
DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-66668-2_7
9. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A, et al. Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007;116:1120-1127.
DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702720>
10. Кошелева НА, Горохова ЕА, Резяпкина МС. Особенности течения расслаивающей аневризмы аорты. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(3):68-70.
DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-68-70>
11. Hatzaras I, Tranquilli M, Coady M, Barrett PM, Bible J, Eleftheriades JA. Weight lifting and aortic dissection: more evidence for a connection. *Cardiology*. 2007;107:103-106.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000094530>
12. Семёнова ЛН, Морова НА, Щербаков ДВ. Острая расслаивающая аневризма грудной аорты: разнообразие клинических вариантов, оптимизация диагностики на догоспитальном этапе. *Омский научный вестник*. 2011;1(104):149-154. [дата обращения 2022 декабрь 10.]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostraya-rasslaivayuschaya-anevrizma-grudnoy-aorty-raznoobrazie-klinicheskikh-variantov-optimizatsiya-diaagnostiki-na-dogospitalnom>
13. Виноградов АВ. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. 3-е изд., доп. и перераб. Москва: ООО «Медицинское Информационное Агентство»; 2009. [дата обращения 2022 сентябрь 18]. Режим доступа: https://static-sl.insales.ru/files/1/3577/17305081/original/differencialnii_diagnoz_vnutr_bolezneq_sod.pdf
14. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, [et al.]. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000 Feb 16;283(7):897-903.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.283.7.897>
15. Yoshimoto R, Tanaka K, Kawahata T, Takatori S, Takatori K, Eguchi K, et al. Unusual manifestations of giant cell arteritis and granulomatosis with polyangiitis. *Immunol Med*. 2019;42:94-98.
DOI: <https://doi.org/10.1080/25785826.2019.1657377>

References

1. Braverman AC, Schermerhorn M. Diseases of the aorta. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 1295-337.
2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873-926. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:e27-e129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.015>
4. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation*. 2018;137:1846-1860. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264>
5. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J*. 2018;39:73-749d. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx319>
6. Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet*. 2015;385:800-811. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61005-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61005-9)
7. Bossone E, Ranieri B, Romano L, et al. Acute aortic syndromes: diagnostic and therapeutic pathways. *Heart Fail Clin*. 2020;16:305-315. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.03.002>
8. Bossone E, Russo V, Salzano A, Eagle K. (2021). Medical Conditions Predisposing to Aortic Dissection and Preventive Strategies. In: Sellke FW, Coselli JS, Sundt TM, Bavaria JE, Sodha NR. (eds) *Aortic Dissection and Acute Aortic Syndromes*. Springer, Cham; 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-66668-2_7
9. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A, et al. Aortic diameter ≥ 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007;116:1120-1127. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702720>
10. Kosheleva NA, Gorokhova EA, Rezepkina MS. The course of dissecting aneurysm of the aorta. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(3):68-70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-68-70>
11. Hatzaras I, Tranquilli M, Coady M, Barrett PM, Bible J, Elefteriades JA. Weight lifting and aortic dissection: more evidence for a connection. *Cardiology*. 2007;107:103-106. DOI: <https://doi.org/10.1159/000094530>
12. Semenova LN, Morova NA, Shcherbakov DV. Acute dissecting aneurysm of the thoracic aorta: a variety of clinical options, optimization of diagnosis at the prehospital stage. *Omsk Scientific Bulletin*. 2011;1(104):149-154. [date of access 2022 December 10]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostraya-rasslaivayuschaya-anevrizma-grudnoy-aorty-raznoobrazie-klinicheskikh-variantov-optimizatsiya-diagnostiki-na-dogospitalnom> (In Russ.).
13. Vinogradov AV. Differential diagnosis of internal diseases. 3rd ed., add. and revised. Moscow: LLC «Medical Information Agency»; 2009. [date of access 2022 September 18]. Available from: https://static-sl.insales.ru/files/1/3577/17305081/original/differencialnii_diagnoz_vnutr_bolezneq_sod.pdf (In Russ.).
14. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, [et al.]. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000 Feb 16;283(7):897-903. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.283.7.897>
15. Yoshimoto R, Tanaka K, Kawahata T, Takatori S, Takatori K, Eguchi K, et al. Unusual manifestations of giant cell arteritis and granulomatosis with polyangiitis. *Immunol Med*. 2019;42:94-98. DOI: <https://doi.org/10.1080/25785826.2019.1657377>

Информация об авторах / Information about authors

Кадочкина Наталия Геннадьевна, к.м.н., врач-терапевт отделения аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-3150>

e-mail: natkadok@gmail.com

Проневич Анна Васильевна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-7222>

e-mail: busel1984@mail.ru

Natalia G. Kadochkina, Candidate of Medical Sciences, Physician of the Department of Allergology and Immunopathology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-3150>

e-mail: natkadok@gmail.com

Anna V. Pronevich, Assistant Lecturer of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-7222>

e-mail: busel1984@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Проневич Анна Васильевна

e-mail: busel1984@mail.ru

Anna V. Pronevich

e-mail: busel1984@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 20.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 08.11.2022

Принята к публикации / Revised 27.02.2023



Синдром гипериммуноглобулинемии E

И. А. Новикова¹, О. А. Романива², А. П. Саливончик²,
С. А. Ходулева¹, С. С. Прокопович¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

Резюме

В статье представлен клинический случай редкого первичного иммунодефицита — синдрома гипериммуноглобулинемии E. Продемонстрированы типичные клинические симптомы, диагностическая и лечебная тактика.

Ключевые слова: *первичный иммунодефицит, синдром гипериммуноглобулинемии E*

Вклад авторов. Новикова И.А., Романива О.А., Саливончик А.П., Ходулева С.А., Прокопович С.С.: концепция и дизайн исследования, подготовка текста статьи, описание клинического случая, редактирование, обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Новикова ИА, Романива ОА, Саливончик АП, Ходулева СА, Прокопович СС. Синдром гипериммуноглобулинемии E. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):136–143. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-17>

Hyperimmunoglobulin E syndrome

Irina A. Novikova¹, Aksana A. Romaniva², Andrej P. Salivonchik²,
Svetlana A. Khoduleva¹, Svetlana S. Prokopovich¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

Abstract

The article presents a clinical case of a rare primary immunodeficiency syndrome - Hyperimmunoglobulinemia E. Typical clinical symptoms, diagnostic and treatment tactics have been demonstrated.

Keywords: *primary immunodeficiency, hyperimmunoglobulin E syndrome*

Author contributions. Novikova I.A., Romaniva A.A., Salivonchik A.P., Khoduleva S.A., Prokopovich S.S.: concept and design of the study, preparation of the article text, description of the clinical case, editing, review of publications on the topic of the article, discussion of the data, checking critical content, approval of the manuscript for publication.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Novikova IA, Romaniva AA, Salivonchik AP, Khoduleva SA, Prokopovich SS. Hyperimmunoglobulin E syndrome. Health and Ecology Issues. 2023;20(1):136–143. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-17>

Введение

Синдром гипериммуноглобулинемии E (гипер-IgE) (синдром Джоба (Job's syndrome), синдром Бакли (Buckley syndrome), гипер-IgE-синдром, синдром Иова) — редкое мультисистемное наследственное заболевание, встречающееся с частотой менее одного случая на 1 млн населения в равной мере у женщин и мужчин. По современной классификации заболевание относится

к первичным иммунодефицитам, ассоциированным с синдромальными проявлениями.

Впервые болезнь описана в 1966 г., когда были установлены ее основные клинические признаки: экзематозный дерматит, рецидивирующие инфекции кожи и легочные инфекции [1]. Связь с гиперпродукцией IgE выявлена в 1972 г. врачом Ребеккой Бакли (отсюда другое название заболевания). В последующие десятилетия описан мультисистемный синдром гипериммуноглобулинемии E (синдром Джоба) — редкое наследственное заболевание, встречающееся с частотой менее одного случая на 1 млн населения в равной мере у женщин и мужчин. По современной классификации заболевание относится к первичным иммунодефицитам, ассоциированным с синдромальными проявлениями.

тисистемный характер заболевания и подтверждение его генетическая обусловленность [2, 3, 4].

Существуют аутосомно-доминантные, рецессивные и спорадические случаи гипер-IgE-синдрома. При аутосомно-доминантном варианте болезнь вызвана мутацией в гене STAT3. В таком случае риск рождения больного ребенка составляет 50 % независимо от пола, если один из родителей болен. Аутосомно-рецессивный вариант характеризуется дефектами генов TYK2 или DOCK8. Для развития патологии требуется, чтобы оба родителя были носителями мутантных аллелей, при этом вероятность наследования синдрома существует у 25 % детей.

Преобладающим является аутосомно-доминантный тип заболевания. Первоначально его рассматривали как дефект фагоцитов, так как при данном заболевании блокируется хемотаксис нейтрофилов. Однако в последние годы было признано, что иммунные дефекты имеют более глубокий многофакторный характер [5]. Ведущую роль в настоящее время отводят нарушениям дифференцировки Т-лимфоцитов (Т-хелперов, Th-17), а также Т- и В-клеток памяти, вызванным мутацией гена STAT3. Недостаток клеток Th-17 приводит к нарушению передачи сигналов интерлейкина-17 (ИЛ-17) и ИЛ-22. Считается, что эти цитокины стимулируют продукцию эпителиальными клетками хемокинов, контролирующими хемотаксис полиморфно-ядерных лейкоцитов для уничтожения патогенов путем фагоцитоза, и противомикробных пептидов (дефензинов) [6]. Их нарушения в значительной мере объясняют дефекты противогрибкового и антибактериального иммунитета. STAT-зависимой является также продукция ряда других цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-21, ТФРβ и др.), дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, регуляция активности матриксных металлопротеиназ, что приводит к нарушению ремоделирования тканей и мультисистемности поражения.

Наиболее частыми иммунологическими проявлениями заболевания являются экзематозные высыпания упорного течения, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей без признаков воспаления (так называемые «холодные» абсцессы), кожно-слизистый кандидоз, рецидивирующие респираторные инфекции (бронхиты, пневмонии с исходом в пневмоцеле) часто с поражением ЛОР-органов (синуситы, отиты), склонность к злокачественным новообразованиям (лимфомы, карциномы). Неиммунные признаки включают краниоцефальные особенности (асимметрия черепа, широко расставленные глаза, широкий крыловидный нос, утолщение ушных раковин, высокое небо), нарушения опорно-двигательного аппарата (гиперрастяжимость, сколи-

оз, патологические переломы длинных трубчатых костей), зубочелюстной системы (задержка выпадения молочных зубов), соединительной ткани и сосудистой сети (аневризмы, расширение и извитость артерий и др.) [7, 8, 9]. Следует отметить, что симптомы отличаются большим разнообразием из-за обширной роли STAT3 в соматическом развитии.

Аутосомно-рецессивный вариант встречается значительно реже. Пациенты страдают повторными бактериальными инфекциями, вызванными *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Cryptococcus*. Характерна упорная распространенная инфекция *Molluscum contagiosum*, рецидивирующий *Herpes simplex* и *Varicella zoster*, грибковые инфекции. Пневмонии при аутосомно-рецессивном варианте пневмоцеле не осложняются. Аномалии скелета и соединительной ткани также не характерны, но чаще встречаются выраженные неврологические нарушения вплоть до гемиплегии. Повышен риск развития онкологических заболеваний, особенно лимфопролиферативных. В целом, рецессивный вариант заболевания считается более агрессивным.

Лабораторные отклонения при гипер-IgE-синдроме включают эозинофилию и высокие уровни общего IgE (до 2000 МЕ/мл и выше) в сыворотке. В то же время уровни IgE могут быть ложно низкими у детей младше 6 месяцев и у пожилых. Содержание IgG и IgM в сыворотке, как правило, сохраняется на уровне референтных значений, а IgA иногда снижается, но может быть и нормальным. У небольшой части больных обнаруживается нейтропения. Количество лимфоцитов обычно нормальное, но снижено содержание Т- и В-клеток памяти (CD45RO⁺), особенно Т-клеток памяти, которые продуцируют ИЛ-17 (Th-17). Описано снижение количества переключенных и непереключенных В-лимфоцитов памяти (CD19⁺CD27⁺IgD⁻ и CD19⁺CD27⁺IgD⁺ соответственно). Снижена пролиферативная активность Т-лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин.

Следует отметить, что отсутствие специфических клинико-лабораторных маркеров существенно затрудняет диагностику заболевания. На практике ее осуществляют, ориентируясь на ключевые клинические признаки, высокий уровень IgE, эозинофилию и семейный анамнез [10, 11]. В сомнительных случаях целесообразно искать мутацию STAT3, DOCK8 или TYK2. Национальным институтом здоровья США разработана балльная система диагностики гипер-IgE-синдрома, включающая 20 клинико-лабораторных критериев (таблица 1). Согласно ей, количество баллов, в сумме превышающее 40, может указывать на высокую вероятность наличия данного заболевания.

Таблица 1. Балльная шкала диагностики гипер-IgE-синдрома (цит. по Grimbacher B.)
Table 1. Scale for the diagnosis of hyper-IgE syndrome (cited by Grimbacher B.)

Клинические проявления	Баллы									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Наиболее высокая концентрация IgE (IU/mL) ¹	< 200	200–500	—	—	501–1,000	—	—	—	1,000–2,000	> 2,000
Абсцессы кожи (всего)	Нет	—	1–2	—	3–4	—	—	—	> 4	—
Пневмонии, подтвержденные рентгенологически (всего)	Нет	—	1	—	2	—	3	—	> 3	—
Паренхимотозные поражения легких (пневматоцеле, бронхоэктазы)	Нет	—	—	—	—	—	Бронхоэктазы	—	Пневматоцеле	—
Другие тяжелые инфекции	Нет	—	—	—	Тяжелые	—	—	—	—	—
Фатальные инфекции	Нет	—	—	—	Да	—	—	—	—	—
Наибольшее количество эозинофилов/μL	< 700	—	—	700–800	—	—	> 800	—	—	—
Неонатальная сыпь	Нет	—	—	—	Есть	—	—	—	—	—
Экзема	Нет	Легкая	Средней тяжести	—	> 6	—	—	—	—	—
Синуситы, отиты (наибольшее количество в год)	1–2	3	4–6	—	Системный	—	—	—	—	—
Кандидоз	Нет	Оральный вагинальный	Онихомикоз	—	—	—	—	—	—	—
Остаточные молочные зубы	Нет	1	2	—	3	—	—	—	> 3	—
Сколиоз (степень)	< 10°	—	10–14	—	15–20°	—	—	—	> 20°	—
Переломы после незначительных травм	Нет	—	—	—	1–2	—	—	—	> 2	—
Гипермобильность суставов	Нет	—	—	—	Есть	—	—	—	—	—
Характерные черты лица	Нет	—	Легкие признаки	—	—	Есть	—	—	—	—
Увеличенная ширина носа	< 1SD	1–2 SD	—	> 2 SD	—	—	—	—	—	—
Высокое нёбо	Нет	—	Есть	—	—	—	—	—	—	—
Врожденные аномалии	Нет	—	Есть	—	—	—	—	—	—	—
Лимфомы	Нет	—	—	—	Есть	—	—	—	—	—

Дифференциальный диагноз проводится с такими заболеваниями, как аспергиллез, атопический дерматит, другие первичные иммунодефициты (хроническая грануломатозная болезнь, ОВИД, синдром Вискотта – Олдрича).

В целом, установление диагноза гипер-IgE-синдрома представляет определенные сложности в связи с многогранностью клинических проявлений. Вышеизложенное подтверждает наше клиническое наблюдение.

Случай из клинической практики

Пациент К., 1996 г. р., поступил в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республи-

канский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в июне 2022 г. для уточнения диагноза с жалобами на постоянный кашель (сухой или с отхождением 50–100 мл светлой мокроты по утрам), одышку и сердцебиение при физической нагрузке; периодически зудящие высыпания на коже тела и волосистой части головы.

Из анамнеза жизни известно, что пациент с первого месяца жизни страдает рецидивирующими стафилококковыми инфекциями (пиодермия, паронихии, фурункулез, стафилококковый энтерит, множественные абсцессы волосистой части головы и туловища). Неоднократно прохо-

дил стационарное лечение. На втором году жизни выставлен диагноз: «Атопический дерматит, младенческая форма, осложненный пиодермией». С этого же времени присоединились множественные рецидивирующие пневмонии, часто протекающие с осложнениями (пневмоторакс, абсцессы). Ежегодно проходил стационарное лечение в пульмонологическом отделении. В 1998 г. выявлено снижение уровня IgG в сыворотке крови, на основании чего был предположен врожденный иммунодефицит — болезнь Брутона, однако углубленного обследования не проводилось и заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов пациент не получал. В последующие годы изменения в легких прогрессировали. В 2005–2006 гг. были диагностированы кисты в обоих легких с частыми нагноениями. В 2007–2008 гг. проводились повторные операции кистэктомии, выполнена резекция S2-S3 справа. В последующем кроме рецидивов пневмонии отмечались частые обострения атопического дерматита, осложненные пиодермией, гнойные лимфадениты. Повторное абсцедирование кисты легкого с необходимостью хирургического лечения наблюдалось в 2015 г. Однократно внутривенно пациенту был перелит иммуноглобулин человеческого нормальный, после чего состояние больного несколько улучшилось и дальнейшая частота рецидивов пневмонии значительно сократилась. В 2022 г. при лабораторном исследовании выявлены высокие цифры IgE в сыворотке крови (более 2000 IU/ml) при нормальных значениях IgG, M, A, подтвержденные динамическим обследованием, и пациент направлен в Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека с предположительным диагнозом «Гипер-IgE-синдром».

Из анамнеза жизни известно, что пациент К. рожден от первой беременности. Вредные привычки отрицает. Не работает (инвалид 2-й группы). Семейный анамнез без особенностей.

Данные объективного осмотра при поступлении: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Отмечаются особенности лицевого скелета: широкий крыловидный нос, широко расставленные глаза. Кожный покров волосистой части головы гиперемирован, единичные папулопустулезные элементы на коже шеи. Множественные послеоперационные рубцы на коже грудной клетки. Видимые слизистые не изменены. Зев без особенностей. Имеется три остаточных молочных зуба. Лимфатические узлы не увеличены. При осмотре костно-мышечной системы отмечается нарушение осанки в виде кифосколиоза, гипермобильность суставов. Температура тела — 36,7 °С. Рост — 156 см, вес — 39 кг. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс —

110 уд/мин, АД — 100/70 мм рт. ст. В легких дыхание жесткое, в верхних отделах справа звук проводится плохо; в нижних — дыхание ослаблено. Хрипов нет. При перкуссии легких определяется ясный легочной тон. Число дыханий — 17 в мин. Одышки нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Перистальтика кишечника обычная. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, оформленный. Симптом поколачивания отрицателен. Диурез — 1500 мл в сутки. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки: поликистозная дисплазия обоих легких с послеоперационными изменениями в правом легком, пневмосклероз. Воздушная полость в S8 левого легкого, пневмофиброз верхней доли левого легкого. S-образный сколиоз шейно-грудного отдела позвоночника 3-й степени. Электрокардиографическое исследование: ритм синусовый нестабильный. Частота сердечных сокращений — 62–100 уд./мин. Пульсоксиметрия: уровень кислородной сатурации (SpO₂) в норме — 98 %. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: эхо-признаки кист обеих долей щитовидной железы, увеличение шейных и надключичных лимфоузлов (до 16 × 7 мм). Эзофагогастродуоденоскопия — заключение: хронический гастрит. Спирометрия — заключение: значительные смешанные нарушения функции внешнего дыхания.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: гемоглобин — 143 г/л, эритроциты — $5,08 \times 10^{12}$ /л, скорость оседания эритроцитов — 19 мм/ч, лейкоциты — $8,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 10 %, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные нейтрофилы — 48 %, лимфоциты — 32 %, моноциты — 6 %, тромбоциты — 170×10^9 /л. Биохимический анализ крови: общий белок — 81 г/л, глюкоза — 3,8 ммоль/л, мочевины — 6,6 ммоль/л, креатинин — 90 мкмоль/л, холестерин — 5,2 ммоль/л, общий билирубин — 11,8 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза — 39 ЕД/л, аланинаминотрансфераза — 73 ЕД/л, С-реактивный белок — 1,9 мг/л. Общий анализ мочи без особенностей. Посев мочи на микрофлору: *S. Saprophyticus* — 10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ). Мазок из глотки и носа: *S. aureus* — 10^8 КОЕ. Мазок с кожных покровов на микрофлору: *S. aureus* — 10^6 КОЕ. Посев мокроты на микрофлору: *S. aureus* — 10^6 КОЕ; *P. aeruginosa* — 10^8 КОЕ.

Показатели гемостазиограммы в пределах референтных значений. Анализ крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на маркеры вирусного гепатита и ВИЧ отрицательны. Результаты иммунологического обследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты иммунологического обследования пациента К.
Table 2. Results of the immunological examination of patient K.

Субпопуляционный состав лимфоцитов			
субпопуляции лимфоцитов	маркеры дифференцировки	нормальные значения, %	показатели пациента, %
Т-лимфоциты	CD3 ⁺	66,0–75,0	83,2
Активированные Т-лимфоциты	CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	0,8–2,3	20,21
Т-хелперы	CD3 ⁺ CD4 ⁺	30–56	41,8
Т-киллеры	CD3 ⁺ CD8 ⁺	20,8–26,8	39,2
Иммунорегуляторный индекс	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	1,4–2,1	1,1
В-лимфоциты	CD19 ⁺	9,1–12,4	10,1
Естественные киллеры	CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	8,8–17,1	6,5
Естественные Т-киллеры	CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	2,5–5,8	9,0
Наивные CD4 ⁺ Т-хелперы	CD3 ⁺ CD4 ⁺ 45RA ⁺	26–62	23,2
CD4 ⁺ Т-хелперы памяти	CD3 ⁺ CD4 ⁺ 45RO ⁺	6–20	23,0
CD8 ⁺ Т-цитотоксические памяти	CD3 ⁺ CD8 ⁺ 45RO ⁺	2–12	25,1
IgD ⁺ непереключенные В-лимфоциты памяти	IgD ⁺ 27 ⁺	5,0–25,0	4,0
IgD ⁺ переключенные В-лимфоциты памяти	IgD ⁺ 27 ⁺	9–35	4,6
Абсолютные значения, × 10 ³ в 1 мкл			
Т-лимфоциты		1,0–1,67	2,38
В-лимфоциты		0,15–0,24	0,29
Иммуноглобулины, г/л			
Иммуноглобулин А		1,0–1,67	1,62
Иммуноглобулин М		1,0–1,67	1,03
Иммуноглобулин G		1,0–16,7	17,39
Иммуноглобулин Е общий		1,0–1,67	11483 IU/ml
Показатели функциональной активности нейтрофилов			
Поглотительная активность, %		60–80	55
Способность к продукции супероксид-радикалов (НСТ-тес), %			
НСТ спонтанный, %		2,0–15,0	15
НСТ стимулированный, %		40,0–60,0	36
Нетоз спонтанный, %		4,0–7,0	7
стимулированный, %		9,0–12,0	18
Другие показатели			
С3-компонент комплемента, г/л		0,83–1,93	1,35
С4-компонент комплемента, г/л		0,150–0,570	0,338
Циркулирующие иммунные комплексы (усл. ед.)		4–24	38
АТ IgM к Herpes simplex		отр.	отр.
АТ к цитомегаловирусу в сыворотке крови:			
IgM		отр.	отр.
IgG		отр.	положит.
АТ к ВЭБ:			
IgM к капсидному АГ (EBV VCA)		отр.	сомнительный
IgG к нуклеарному АГ (EBV EBNA-1 IgG)		отр.	отр.
IgG к капсидному и раннему АГ (EBV VCA IgG)		отр.	положит.
Антиядерные АТ (ИФА):			
ANA screen		менее 1,5	менее 0,5
ENA screen		менее 1,0	менее 0,5

Как видно из данных таблицы 2, по результатам иммунологического обследования у пациента отмечалось повышение содержания Т-лимфоцитов за счет Т-киллеров (CD3⁺CD8⁺-клеток), увеличение количества НКТ-лимфоцитов (CD3⁺CD16/CD56⁺) и Т-клеток с маркерами активации (CD3⁺HLA-DR⁺). Процентное содержание В-лимфоцитов соответствовало референтным значениям, однако наблюдалось нарушение их терминальной дифференцировки (снижение IgD-переключенных В-клеток памяти). Зафиксировано резкое увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови при отсутствии существенных нарушений со стороны других классов иммуноглобулинов. Среди параметров функциональных свойств нейтрофилов обнаруживалось снижение их поглотительной способности и резерва внутриклеточной микробицидной функции (НСТст) на фоне активации нетоза. Выявлена серопозитивность по IgG к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна – Барр. Признаков системного аутоиммунного процесса по результатам обследования на антиядерные антитела не установлено.

Дополнительно проведено определение специфического IgE с панелью аллергенов. Выявлена множественная сенсibilизация, максимально выраженная (уровень опасности VI) к аллергенам E1 кот и M5 *Candida albicans*.

Имеющиеся клинические данные (характерные черты лица, гипермобильность суставов, шейно-грудной сколиоз 3-й ст., наличие остаточных молочных зубов, экзематозные высыпания на кожном покрове, упорно рецидивирующая стафилококковая инфекция, абсцессы кожи, паренхиматозные аномалии легких, грибковые поражения), а также лабораторные признаки (стойкое и выраженное повышение уровня IgE в сыворотке) позволили нам диагностировать первичный иммунодефицит — гипер-IgE-синдром. При сопоставлении клинико-лабораторных данных нашего пациента со скрининговой системой, одобренной Национальным институтом здоровья США (таблица 1), было получено 58 баллов.

Пациенту рекомендован длительный прием ко-тримоксазола, поддерживающая бронхолегоч-

ная терапия (формотерол 12 мкг по 1 дозе 2 раза в день — длительно; муколитические средства (амброксол, АЦЦ) курсами по месяцу 3–4 раза в год), уход за кожей с применением увлажняющих средств. При тяжелом течении инфекционно-воспалительных процессов целесообразна терапия иммуноглобулином нормальным человеческим для внутривенного введения из расчета 0,4 г/кг массы тела.

Заключение

Описанный выше случай отражает разнообразие клинических симптомов заболевания, включающих как иммунологические, так и неиммунологические проявления. Что касается лабораторных данных, то выявлено, что у пациента отсутствовал такой часто встречающийся признак гипер-IgE-синдрома, как эозинофилия. Снижение количества переключенных и непереключенных В-лимфоцитов памяти (CD19⁺CD27⁺IgD⁻ и CD19⁺CD27⁺IgD⁺) не носило выраженного характера. Изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов свидетельствовали об активации Т-лимфоцитов (увеличение процентного содержания CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов) наиболее вероятно за счет киллерного звена (учитывая относительное увеличение содержания Т-киллеров, естественных Т-киллеров, CD8⁺ Т-клеток памяти). Функциональный статус нейтрофилов изменялся в незначительной степени. Повышенная нетотическая активность, как и снижение фагоцитарной и резерва внутриклеточной микробицидной функции, вероятно, обусловлены наличием хронических воспалительных поражений кожи. Это подтверждает выраженную вариабельность иммуно-лабораторных изменений и отсутствие их специфичности. Определяющим диагностическим признаком заболевания у данного пациента явился очень высокий уровень сывороточного IgE (более 10 000 IU/ml), который в сочетании с клиническими признаками на основании использования балльной шкалы позволил установить диагноз.

Список литературы

1. Jończyk-Potoczna K, Szczawińska-Popłonyk A, Warzywoda M, Bręborowicz A, Pawlak B. Hyper Ig E syndrome (Job syndrome, HIES) - radiological images of pulmonary complications on the basis of three cases. *Pol J Radiol*. 2012 Apr;77(2):69-72.
DOI: <https://doi.org/10.12659/pjr.882974>
2. Grimbacher B, Belohradsky BH, Holland SM. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases. *Allergy*. 2002 Nov;57(11):995-1007.
DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.02168.x>
3. Hashemi H, Mohebbi M, Mehravaran S, Mazloumi M, Jahanbani-Ardakani H, Abtahi SH. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities. *J Res Med Sci*. 2017; 22:53.
DOI: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1050_16
4. Hawilo A, Zaraq I, Trojjet S, Zribi H, Rouhou RC, et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome in two siblings. *Dermatol Reports*. 2011 Nov 28;3(3):e41.
DOI: <https://doi.org/10.4081/dr.2011.e41>

5. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):228. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4069>

6. Al Khatib S, Keles S, Garcia-Lloret M, Karakoc-Aydiner E, Reisli I, et al. Defects along the T(H)17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):342-8, 348.e1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.004>

7. Анаев ЭХ. Синдром гипериммуноглобулинемии E. Практическая пульмонология. 2017;(3):58-65. [дата доступа: 2022 сентябрь 19] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-giperimmunoglobulinemii-e>

8. Зайцева ОВ. Синдром гиперIgE. Педиатрия. 2016;95(4):116-123. [дата доступа: 2022 сентябрь 19] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-giperige>

9. Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, HeropolitanskaPliszka E, Breborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome-clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:76. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-76>

10. Алексеева ЕН, Беседина МВ, Зайцева ОВ, Толстова ЕМ, Беналиева НФ. Клинический случай синдрома Иова у грудного ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):115-118. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2402>

11. DeWitt CA, Bishop AB, Buescher LS, Stone SP. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):855-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.022>

References

1. Jończyk-Potoczna K, Szczawińska-Poplonyk A, Warzywoda M, Bręborowicz A, Pawlak B. Hyper Ig E syndrome (Job syndrome, HIES) - radiological images of pulmonary complications on the basis of three cases. *Pol J Radiol*. 2012 Apr;77(2):69-72. DOI: <https://doi.org/10.12659/pjr.882974>

2. Grimbacher B, Belohradsky BH, Holland SM. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases. *Allergy*. 2002 Nov;57(11):995-1007. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.02168.x>

3. Hashemi H, Mohebbi M, Mehravaran S, Mazloumi M, Jahanbani-Ardakani H, Abtahi SH. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities. *J Res Med Sci*. 2017;22:53. DOI: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1050_16

4. Hawilo A, Zaraq I, Trojjet S, Zribi H, Rouhou RC, et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome in two siblings. *Dermatol Reports*. 2011 Nov 28;3(3):e41. DOI: <https://doi.org/10.4081/dr.2011.e41>

5. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):228. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4069>

6. Al Khatib S, Keles S, Garcia-Lloret M, Karakoc-Aydiner

E, Reisli I, et al. Defects along the T(H)17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):342-8, 348.e1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.004>

7. Анаев ЕХ. Синдром гiperimmunoglobulinemii E. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017;(3):58-65. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-giperimmunoglobulinemii-e> (in Russ.).

8. Zajceva OV. Sindrom giperIgE. *Pediatriya*. 2016;95(4):116-123. [date of access 2022 September 19]. Available from: Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-giperige> (in Russ.).

9. Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, HeropolitanskaPliszka E, Breborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome-clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:76. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-76>

10. Alexeeva E.N., Besedina M.V., Zaytseva O.V., Tolstova E.M., Benaliev N.F. Clinical Case of Job Syndrome in Infant. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):115-118. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2402>

11. DeWitt CA, Bishop AB, Buescher LS, Stone SP. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):855-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.022>

Информация об авторах / Information about authors

Новикова Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>
e-mail: ir-nov@yandex.ru

Романива Оксана Александровна, к.м.н. врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4214>
e-mail: romanivaok@yandex.by

Саливончик Андрей Павлович, к.б.н. врач аллерголог-иммунолог, заведующий отделением аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-1624>
e-mail: saliv2007@rambler.ru

Ходулева Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4278-4328>
e-mail: khoduleva@yandex.ru

Irina A. Novikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergy and Immunology, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>
e-mail: ir-nov@yandex.ru

Aksana A. Romaniva, Candidate of Medical Sciences, Allergist-immunologist at the Department of Allergy and Immunopathology, Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4214>
e-mail: romanivaok@yandex.by

Andrej P. Salivonchik, Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Allergy and Immunopathology, Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-1624>
e-mail: saliv2007@rambler.ru

Svetlana A. Khoduleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 1 with a Course of Endocrinology of Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4278-4328>
e-mail: khoduleva@yandex.ru

Прокопович Светлана Сергеевна, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-911X>

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Svetlana S. Prokopovich, Assistant Lecturer of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-911X>

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Прокопович Светлана Сергеевна

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Svetlana S. Prokopovich

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 02.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 11.01.2023

Принята к публикации / Revised 27.02.2023



Определение резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в образцах биоптатов слизистой оболочки желудка с использованием TaqMan® MGB-зондов

А. В. Воропаева, А. Д. Борсук, Н. И. Шевченко, С. М. Мартыненко

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

Резюме

Цель исследования. Изучить первичную резистентность *H. pylori* к кларитромицину жителей Гомельской области методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ) с использованием TaqMan® MGB-зондов.

Материалы и методы. В исследование включено 184 пациента с диагнозом гастрита и дуоденита, К29, медиана возраста — 48,5 года (25 и 75 % — 37 и 61 год). Согласно анкетным данным пациентов, эрадикационная терапия с применением кларитромицина не проводилась. Для определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину использовали метод ПЦР РВ с применением TaqMan® MGB-зондов.

Результаты. Все 184 исследуемых образца ДНК были положительными по гену *Rnase P* (ВКО) и учитывались при дальнейшем анализе (Ct, HEX 20,20–34,14). ДНК гена *cagH* (Ct, FAM 21,26–33,04), свидетельствующая об инфицировании бактерией, подтверждена в 152 образцах (82,6 %). ДНК гена *23SrRNA* (точные мутации A2142G и A2143G) выявлена в 16 из 152 образцов ДНК — 10,5 % (Ct, Hex 20,24–31,17). Заведомо положительные контрольные пробы имели характерный рост кривых по соответствующим каналам детекции, в заведомо отрицательных — рост кривых не отмечен.

Заключение. Первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину у жителей Гомельской области составила 10,5 %, и применение тройной эрадикационной терапии первой линии, включающей ИПП, амоксициллин и кларитромицин, в качестве эмпирической в данном регионе согласуется с рекомендациями Маастрихт III-VI и постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 54: клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения». Применение ПЦР РВ с использованием TaqMan® MGB-зондов обосновано для определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину, назначения индивидуализированного лечения и оценки эффективности схем эрадикации.

Ключевые слова: *H. pylori*, праймеры, полимеразная цепная реакция в реальном времени, TaqMan® MGB-зонды, резистентность

Вклад авторов. Воропаева А.В.: идея, концепция, планирование и выполнение исследования, анализ и обработка материала и его изложение, библиография; Борсук А.Д.: забор материала; Шевченко Н.И.: анализ материала, общее редактирование; Мартыненко С.М.: выполнение исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках задания 3.12 «Изучить молекулярно-генетические факторы устойчивости *H. pylori* к противомикробным лекарственным средствам для оптимизации метода эрадикации» 2019–2021 гг., подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», ГПНИ 4 «Трансляционная медицина».

Для цитирования: Воропаева АВ, Борсук АД, Шевченко НИ, Мартыненко СМ. Определение резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в образцах биоптатов слизистой оболочки желудка с использованием TaqMan® MGB-зондов. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(1):144–151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-18>

Determination of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in biopsy samples of gastric mucosa using TaqMan® MGB probes

Alla V. Voropaeva, Alexey D. Borsuk,
Natalia I. Shevchenko, Sviatlana M. Martynenko

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

Abstract

Objective. To study primary resistance of *H. pylori* to clarithromycin in residents of Gomel region by real-time polymerase chain reaction (PCR RT) using TaqMan® MGB probes.

Materials and methods. The study included 184 patients diagnosed with gastritis and duodenitis, K29, median age 48.5 years (25% and 75% were 37 and 61 years old). According to the patients' questionnaires, no clarithromycin-based eradication therapy was administered. To determine the resistance of *H. pylori* to clarithromycin, a PCR RV method using TaqMan® MGB probes was used.

Results. All 184 tested DNA samples were positive for the Rnase P gene (ICS) and were considered in further analysis (Ct, HEX 20.20-34.14). DNA from the *cagH* gene (Ct, FAM 21.26-33.04), indicating infection with the bacterium, was confirmed in 152 samples (82.6%). DNA from the 23SrRNA gene (point mutations A2142G and A2143G) was detected in 16 of 152 DNA samples - 10.5 % (Ct, Hex 20.24-31.17). The positive control samples had characteristic curve growth in the corresponding detection channels; no curve growth was observed in the negative samples.

Conclusion. The primary resistance of *H. pylori* to clarithromycin in the residents of Gomel region was 10.5%, and the use of triple first-line eradication therapy, including PPIs, amoxicillin and clarithromycin, as empirical in this region is consistent with the Maastricht III-VI recommendations and Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 01.06.2017 № 54: clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with digestive diseases." The use of PCR RT using TaqMan® MGB probes is justified to determine the resistance of *H. pylori* to clarithromycin, to prescribe individualized treatment and to evaluate the effectiveness of eradication regimens.

Keywords: *H. pylori*, primers, real-time polymerase chain reaction, TaqMan® MGB probes, resistance, clarithromycin

Author contributions. Voropaeva A.V.: idea, concept, planning and implementation of research, analysis and processing of the material and their presentation, bibliography; Borsuk A.D.: material sampling; Shevchenko N.I.: material analysis, general editing; Martynenko S.M.: research execution.

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

Funding. The study was carried out as part of task 3.12 "To study the molecular genetic factors of *H. pylori* resistance to antimicrobial drugs to optimize the method of eradication" 2019-2021, subprogram 4.2 "Fundamental aspects of medical science", SPNI 4 "Translational medicine"

For citation: Voropaeva AV, Borsuk AD, Shevchenko NI, Martynenko SM. Determination of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in biopsy samples of gastric mucosa using TaqMan® MGB probes. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):144–151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-18>

Введение

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам является основной причиной безуспешной эрадикации в клинической практике. Раннее выявление резистентности необходимо для выбора антибактериальных лекарственных средств и повышения эффективности лечения [1]. Наиболее эффективным препаратом, применяемым для лечения инфекции *H. pylori*, является кларитромицин — полусинтетический 14-членный макролид, производное эритромицина А, разработанный фармацевтической компанией «Taisho» (Япония) в 1991 г. в сочетании с амоксициллином или метронидазолом и обязательно с антисекреторными препаратами (ингибиторами протонного насоса, H₂-блокаторами). Наличие метоксигрупп-

пы в 6-й позиции лактонного кольца придает ему повышенную кислотостабильность и улучшенные по сравнению с эритромицином антибактериальные и фармакокинетические свойства [2]. Резистентность *H. pylori* к кларитромицину обусловлена главным образом заменой аденина на гуанин в позициях 2142 и 2143 и трансверсией аденина на цитозин в позиции 2142, которые включены в пептидилтрансферазный цикл 23S rRNA. Мутация А к Г в положении 2142 или в положении 2143 и мутация А к С в положении 2142 наиболее часто встречаются в резистентных штаммах *H. pylori* Европы и Азии и составляют 69,8, 11,7 и 2,6 % соответственно [3].

В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (< 15 %) тройная терапия: ин-

гибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин + амоксициллин и висмутсодержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол) рассматриваются в качестве схем первой линии и могут назначаться эмпирически [4, 5, 6].

«Золотым стандартом» определения чувствительности к антибиотикам являются фенотипические методы, применительно к *H. pylori* — метод разведения в агаре. Данный метод имеет существенные недостатки для применения в практической лаборатории обычной клиники: сложен в исполнении, трудоемок, требует опыта персонала, соответственно, существует потребность в независимых от получения культуры методах прогнозирования устойчивости к антибиотикам [7]. Разработанная в 1983 г. К. Мюллисом технология амплификации (многократного копирования) небольших количеств образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) увеличивает количество копий исходной пробы в миллионы раз в течение нескольких часов [8] и позволяет не только выявлять искомую ДНК, но и проводить генотипирование и дальнейшее секвенирование (определение последовательности нуклеотидов в цепочке ДНК) [9]. Изучение молекулярного механизма устойчивости выявило множество мутаций, ответственных за развитие резистентности *H. pylori* к используемым для лечения лекарственным средствам и привело к разработке молекулярных тестов определения резистентности. Протокол TaqMan-зондов основан на выщеплении 5'-концевой метки с использованием 5'-экзонуклеазной активности полимеразы. В реакционную смесь добавляют ДНК-зонды, в состав которых входят флуоресцентная метка в 5'-положении, гаситель флуоресценции в 3'-положении, а также фосфатная группа в 3'-положении. Эти зонды имеют места посадки внутри амплифицируемой области. Гаситель поглощает испускаемое флуоресцентной меткой излучение, а фосфатная группа в 3'-положении блокирует полимеразу. При проведении ПЦР на стадии отжига праймеров ДНК-зонд присоединяется к комплементарной цепи ДНК, и чем больше образуется продуктов амплификации в ходе ПЦР, тем больше молекул зондов свяжется с соответствующими ампликонами. На стадии элонгации полимеразы синтезирует комплементарную цепь ДНК и при достижении зонда начинает его расщеплять благодаря наличию 5'-экзонуклеазной активности, в результате происходит разъединение флуоресцентной метки и гасителя и увеличение детектируемого свечения [10, 11]. В структуру TaqMan®-зонда входит связывающийся с малой бороздкой ДНК MGB (minor groove binder) фрагмент на 3' конце, который повышает температуру плавления зонда и стабилизирует гибрид

«зонд-мишень», благодаря чему TaqMan®-зонды могут быть гораздо короче обычных зондов, обеспечивая лучшую дискриминацию мишеней и возможность их большего выбора. Также в структуру TaqMan®-зондов включен нефлуоресцентный гаситель NFQ (Nonfluorescent quencher), поглощающий сигнал от флуоресцирующих красителей на другом конце пробы. Это свойство NFQ в сочетании с короткой длиной зондов с MGB снижает фоновый сигнал и приводит к повышению специфичности и точности полученных результатов [12, 13].

Цель исследования

Изучить первичную резистентность *H. pylori* к кларитромицину жителей Гомельской области методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием TaqMan® MGB-зондов.

Материалы и методы

В исследование включено 184 пациента с диагнозом гастрита и дуоденита, K29, медиана возраста — 48,5 года (25 и 75 % — 37 и 61 год).

Согласно анкетным данным, эрадикационная терапия *H. pylori* с применением кларитромицина пациентам не проводилась. Полученный биологический материал (кусочки ткани объемом не более 5 мм³) вносили в пробирки объемом 1,5 мл типа «Eppendorf», содержащие 200 мкл стерильного физиологического раствора и транспортировали в лабораторию. При невозможности немедленной доставки проб их сохраняли в холодильнике при температуре 2–8 °С в течение 3 суток [14]. Далее проводили выделение тотальной ДНК по разработанной методике с применением протеиназы К. С этой целью рекомендуемый производителем протокол выделения ДНК комплекта реагентов «ПРО-БА-НК» (производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) дополняется предварительным этапом лизиса биоптата желудка раствором, содержащим протеиназу К (20 мг/мл), при температуре 56 °С в течение 1–2 часов. После проведения выделения количество ДНК определяли фотометрически; препараты ДНК, отвечающие стандартным требованиям, использовали для проведения ПЦР РВ. Дизайн исследования включал выявление в образце ДНК непосредственно *H. pylori* (*cagH*), определение мутаций A2143G, A2142G (*HP23SRNA*), определение ВКО (внутреннего контрольного образца — *Rnase P*). Для выполнения исследования использовались синтезированные по нашему заказу праймеры и флуоресцентные зонды (таблица 1), а также премикс ArtMix ДНК полимеразы 2x производства ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь).

Таблица 1. Праймеры и зонды для ПЦР РВ
Table 1. Primer and probe sequences for PCR RT

Наименование гена	Наименование праймера и зонда, последовательность (5'-3')	Продукт (н. п.)	Генный банк, №
<i>RnaseP</i>	RnaseP-F 5'AGATTTGGACCTGCGAGCG 3' RnaseP-R 5'GAGCGGCTGTCTCCACAAGT 3' RnaseP-PHex - TTCTGACCTGAAGGCTCTGCGCG3' MGB	71	U77665.1
<i>cagH</i>	cagH-F 5' TTATGTTAGAAATCGCTTGAGTGCA3' cagH-R 5' CGCTTCTCAAATGATACTTAATCAATC3' cagH-P 5' FAM -AGGTGCTAGTAGCTAATC3' MGB	98	FR666857.1
<i>23SrRNA</i>	HP23S- F 5'TTCAGTGAAATTGTAGTGGAGGTG3' HP23S-R5' TCCCATTAGCAGTGCTAAGTTGTA3' HP23S-AA 5' FAM -AGACGGAAAGACC3' MGB HP23S-GA5' HEX -AGACGGGAAGACC3' MGB HP23S-AG 5' HEX -AGACGGAGAGACC3' MGB	98	NR076155.1

Смесь реагентов для амплификации гена *cagH* и *Rnase P* состояла из 10,0 мкл премикс ArtMix ДНК полимеразы 2x, 2 мкл смеси праймеров, 0,8 мкл зонда и деионизованной воды до объема 15 мкл, образец ДНК — 5 мкл. Смесь реагентов для амплификации гена *23SRNA* состояла из 10,0 мкл премикс ArtMix ДНК полимеразы 2x, 2 мкл смеси праймеров, 2,4 мкл смеси зондов и деионизованной воды до объема 15 мкл, образец ДНК — 5 мкл. Концентрация каждого праймера и зонда составляет 10,0 пмоль/мкл. Программа амплификации включала: 95 °C — 2 минуты (1 цикл); 95 °C — 15 секунд, 60 °C — 45 секунд (40 циклов) → считывание сигнала в конце каждого цикла [15]. Дополнительно в постановку включали ОКО (отрицательный образец, дистиллированная вода), предназначенный для выявления артефактов в ходе реакции, и постановку НТС (холостой пробы). Также в постановку включали ПКО (заведомо положительные образцы по каждому из генов). Анализ результатов проводили по каждому из образцов согласно рассчитанным программой пороговым линиям для всех кривых амплификации по соответствующему каналу флуоресцентной детекции и визуально, амплификатор CFX 96 C1000 Touch (BioRad, США). Образец считали положительным, если в таблице результатов пороговых циклов по детектируемому каналу определено значение *Ct* и кривая флуоресценции данного образца пересекает пороговую линию на участке характерного экспоненциального подъема флуоресценции.

Полученные результаты интерпретировали следующим образом:

Наличие характерной кривой по каналу детекции HEX для *Rnase P* — выявлен фрагмент

гена *Rnase P* (ВКО) — образец подлежит дальнейшему анализу; наличие характерной кривой по каналу детекции FAM для *cagH* — выявлена ДНК *H. pylori*; наличие характерной кривой по каналу детекции FAM для *23SrRNA* — резистентность к кларитромицину отсутствует; наличие характерной кривой по каналу детекции HEX для *23SrRNA* — выявлена резистентность к кларитромицину.

Наличие характерных кривых хотя бы по одному из детектируемых каналов (FAM, HEX) в образцах ОКО и НТС свидетельствует о загрязнении реакционной смеси или расходных материалов (ложноположительные образцы, постановка некорректна). Отсутствие характерного роста кривой по каналу HEX для *RnaseP* (ВКО) свидетельствует об ингибировании ПЦР или недостаточном количестве биологического материала (ложноотрицательные образцы, не подлежат учету).

Статистический анализ

Результаты представлены в виде частоты резистентности к конкретному гену (в процентах).

Результаты и обсуждение

Все исследуемые образцы ДНК являлись положительными по гену *Rnase P* (ВКО) и учитывались при дальнейшем анализе (*Ct*, HEX 20,20–34,14). Заведомо положительные контрольные пробы имели характерный рост кривых по соответствующим каналам детекции, в заведомо отрицательных — рост кривых не отмечен. ДНК гена *cagH* (*Ct*, FAM 21,26–33,04), свидетельствующая об инфицировании бактерией, подтверждена в 152 образцах (82,6 %) (рисунок 1).

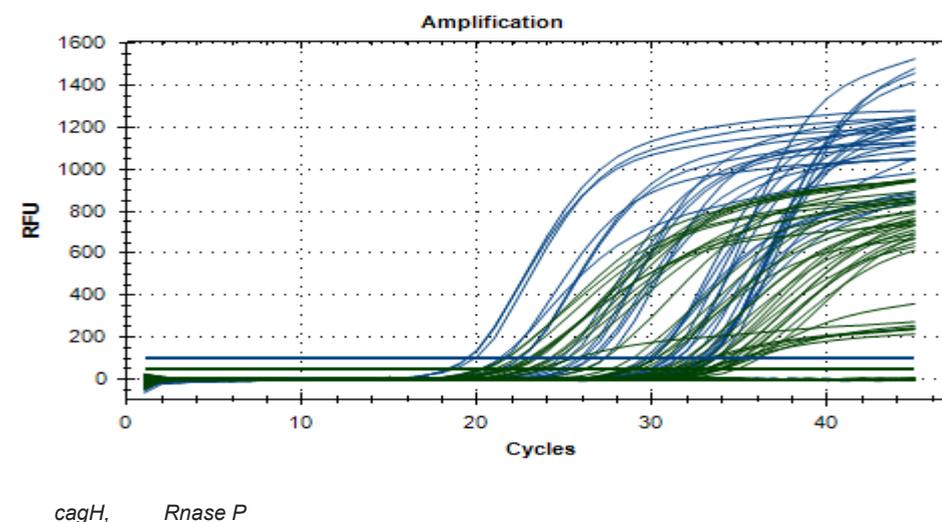


Рисунок 1. Кинетические кривые анализа гена cagH и Rnase P
 Figure 1. Kinetic curves of cagH and Rnase P gene analysis

ДНК гена 23SrRNA (точечные мутации A2142G и A2143G) выявлена в 16 из 152 образцов ДНК. Резистентность *H. pylori* к кларитро-

мицину составила 10,5 % (Ct, Hex 20,24-31,17) (рисунок 2).

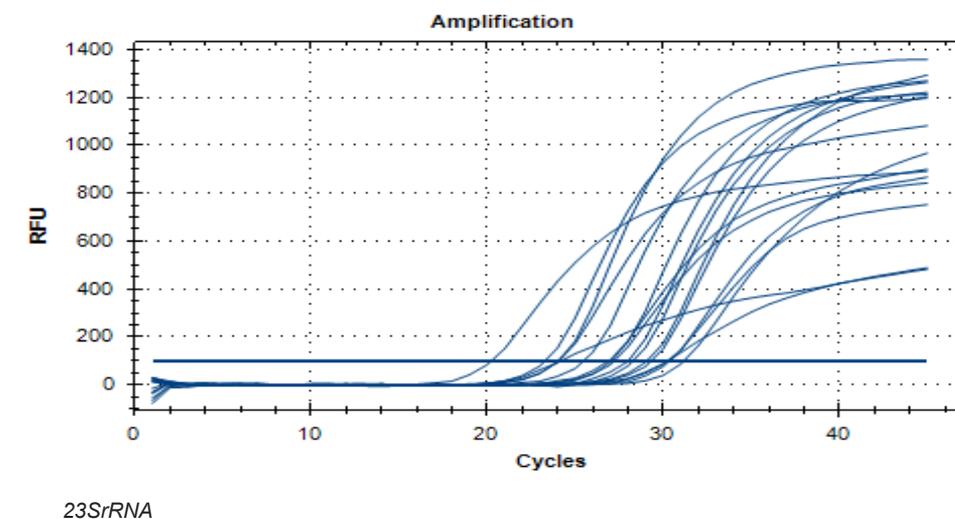


Рисунок 2. Кинетические кривые анализа гена 23SrRNA
 Figure 2. Kinetic curves of 23SrRNA gene analysis

Тройная эрадикационная терапии первой линии, включающая ИПП, амоксициллин и кларитромицин, в течение 7–10 дней (1996 г.) являлась успешной у 80 % пациентов, и данная схема применялась повсеместно [16], снизившись с течением времени до 60 %, и прямо коррелирующей с возросшей резистентностью к кларитромицину [17, 18]. Результаты многоцентровых исследований показали, что при наличии чувствительности к препарату эффективность эрадикации составляет почти 88 %, а развитие резистентности к

кларитромицину понижает ее до 18,3 % [19]. В настоящее время стандартная тройная терапия эффективна (более 90 %) в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину не превышает 10 % [20], однако к 2013 г. резистентность во многих странах превысила критические 20 % [21]. Следует отметить, что зарегистрированный нами ранее (2006–2012 гг.) уровень первичной резистентности к кларитромицину в Гомельской и Витебской области составлял 5,2 % [22].

В рекомендациях Маастрихт VI отображены стратегии по повышению эффективности существующих схем эрадикационной терапии: увеличение продолжительности лечения тройной терапией до 14 дней; использование более высоких доз ИПП или вонопрозана (калий-конкурентный блокатор секреции соляной кислоты); использование схемы из четырех препаратов; добавление пробиотиков [6]. Механизмы устойчивости *H. pylori* к антибиотикам в настоящее время в значительной степени изучены. Выявить резистентность к антибиотикам возможно путем обнаружения различных мутаций или других генетических изменений, и корреляция между генотипами и фенотипами может быть как относительно простой (прямо пропорциональной, например, для кларитромицина и фторхинолонов), так и очень сложной (например, для метронидазола). Точность методов молекулярной диагностики для прогнозирования устойчивости к антибиотикам сильно различается между различными антибиотиками, но устойчивость к кларитромицину, лишь за очень немногими исключениями, возникает из-за мутаций в гене 23S рРНК, главными из которых являются A2143G, A2142G и A2142C. Так как данные мутации отвечают почти за всю клиническую резистентность, ПЦР или секвенирование обоснованы и применимы для определения резистентности к кларитромицину [6, 23].

Заключение

Первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину в Гомельской области составила 10,5 %, и применение тройной эрадикационной терапии первой линии, включающей ИПП, амоксициллин и кларитромицин, в качестве эмпирической в данном регионе, согласуется с рекомендациями Маастрихт III-VI и постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 54: клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения».

Современные молекулярные методы, такие как ПЦР и особенно ПЦР РВ, секвенирование, в практике клинических лабораторий должны быть направлены на определение резистентности в конкретном регионе, что обеспечит целесообразность использования лекарственных средств, а также позволит проводить динамическое наблюдение за уровнем резистентности, назначать индивидуализированную эрадикационную терапию. Метод ПЦР РВ с использованием TaqMan® MGB-зондов характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, стандартизован, что особенно важно при ко-инфекциях с устойчивыми и чувствительными к кларитромицину штаммами, непродолжителен по времени и соответствует рекомендованным Маастрихт VI методам определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Список литературы

1. Андреев ДН, Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24-30. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000795>
2. Дехнич НН, Козлов СН. Кларитромицин (Клацид) – роль в эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции. *Фарматека*. 2007;(13):1-6.
3. Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. *Front Mol Biosci*. 2014;1:19. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2014.00019>
4. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения: клинический протокол [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 01 июня 2017 г., № 54, приложение 2. [дата доступа: 20.12.2022]. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/СПротокол/КП%20Диагностика%20и%20лечение%20пациентов%20с%20заболеваниями%20органов%20пищеварения%2001.06.2017%20№%2054.pdf>
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
6. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
7. Allahverdiyev AM, Bagirova M, Caliskan R, Tokman NB, Aliyeva H, et al. Isolation and diagnosis of *Helicobacter pylori* by a new method: microcapillary culture. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 7;21(9):2622-2628. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2622>
8. Волков АН, Начева ЛВ. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть I: теоретические основы ПЦР-диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(4):133-140. DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-133-140>
9. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics*. 2016 Jan;107(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.003>
10. Ребриков ДВ, Саматов ГА, Трофимов ДЮ, [и др.]. ПЦР в реальном времени. Под ред. Д. В. Ребрикова. 9-е изд. Москва: Лаборатория знаний; 2021. 223 с.
11. Nagy A, Vitásková E, Černíková L, Křivda V, Jiřincová H, et al. Evaluation of TaqMan qPCR System Integrating Two Identically Labelled Hydrolysis Probes in Single Assay. *Sci Rep*. 2017 Jan 25;7:41392. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep41392>
12. Kutyavin I, Lokhov S, Lukhtanov E, Reed MW. Chemistry of minor groove binder-oligonucleotide conjugates. *Curr Protoc Nucleic Acid Chem*. 2003 Aug; Chapter 8:Unit 8.4. DOI: <https://doi.org/10.1002/0471142700.nc0804s13>
13. Qiu J, Wilson A, El-Sagheer AH, Brown T. Combination probes with intercalating anchors and proximal fluorophores for DNA and RNA detection. *Nucleic Acids Res*. 2016 Sep 30;44(17):e138. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw579>

14. Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного патогенными биологическими агентами III-IV групп патогенности. Методические указания МУ 1.3.1794-03, МУ 1.3.1794-04. Минздрав России; 2003. Приложение 7. [дата обращения: 10.11.2022]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200035464>

15. Peng X, Song Z, He L, Lin S, Gong Y, et al. Gastric Juice-Based Real-Time PCR for Tailored. *Helicobacter Pylori Treatment: A Practical Approach. Int J Med Sci.* 2017 May 15;14(6):595-601. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.18996>

16. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter Pylori Study Group. *Gut.* 1997 Jul;41(1):8-13. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.41.1.8>

17. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Feb;12(2):177-86.e3; Discussion e12-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.028>

18. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication in routine clinical practice. *Gut.* 2014 Feb;63(2):244-249. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304820>

19. Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004 Sep;53(9):1374-1384. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.022111>

20. Taguchi H, Kanmura S, Maeda T, Iwaya H, Arima S, Sasaki F, Nasu Y, Tanoue S, Hashimoto S, Ido A. Helicobacter pylori eradication improves the quality of life regardless of the treatment outcome: A multicenter prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(52):e9507. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009507>

21. Поздеева АО, Поздеев ОК, Гуляев ПЕ, Валева ЮБ, Савинова АН. Современное развитие схем эрадикации Helicobacter pylori. *Инфекция и иммунитет.* 2021;11(6):1037-1049. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CDO-1679>

22. Воропаева АВ, Воропаев ЕВ, Баранов ОЮ, Платошкин ЭН, Шафранский АА. Молекулярно-генетическое тестирование мутаций гена 23S рРНК *H.pylori*, определяющих резистентность к кларитромицину. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2010;(4):30-35.

23. Mestrovic A, Perkovic N, Tonkic A, Sundov Z, Kumric M, Bozic J. Personalized Approach in Eradication of Helicobacter pylori Infection. *Antibiotics (Basel).* 2022 Dec 21;12(1):7. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010007>

References

1. Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 24-30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000795>

2. Dekhnich NN, Kozlov SN. Clarithromycin (Klacid) - a role in the eradication of Helicobacter pylori infection. *Pharmateka.* 2007;(13):1-6. (In Russ.).

3. Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance and molecular testing. *Front Mol Biosci.* 2014;1:19. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2014.00019>

4. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения: клинический протокол [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 01 июня 2017 г., № 54, приложение 2. [date of access: 10.11.2022]. Available from: <https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/СПротокол/КП%20Диагностика%20и%20лечение%20пациентов%20с%20заболеваниями%20органов%20пищеварения%2001.06.2017%20№%2054.pdf> (In Russ.).

5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6-30. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>

6. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>

7. Allahverdiyev AM, Bagirova M, Caliskan R, Tokman HB, Aliyeva H, et al. Isolation and diagnosis of Helicobacter pylori by a new method: microcapillary culture. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 7;21(9):2622-2628. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2622>

8. Volkov AN, Nacheva LV. Molecular genetic techniques in current biomedical research. Part I: Theoretical basis of PCR-diagnostics. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(4):133-140. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-133-140>

9. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics.* 2016 Jan;107(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.003>

10. Rebrikov DV, Samatov GA, Trofimov DYU, et al. Real-time PCR. Moscow: Laboratory of knowledge; 2021. 223 p. (In Russ.).

11. Nagy A, Vitásková E, Černíková L, Krivdová V, Jiřincová H, et al. Evaluation of TaqMan qPCR System Integrating Two Identically Labelled Hydrolysis Probes in Single Assay. *Sci Rep.* 2017 Jan 25;7:41392. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep41392>

12. Kutyavin I, Likhov S, Lukhtanov E, Reed MW. Chemistry of minor groove binder-oligonucleotide conjugates. *Curr Protoc Nucleic Acid Chem.* 2003 Aug; Chapter 8:Unit 8.4. DOI: <https://doi.org/10.1002/0471142700.nc0804s13>

13. Qiu J, Wilson A, El-Sagheer AH, Brown T. Combination probes with intercalating anchors and proximal fluorophores for DNA and RNA detection. *Nucleic Acids Res.* 2016 Sep 30;44(17):e138. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw579>

14. Organization of work during PCR studies of material infected with pathogenic biological agents of pathogenicity groups III-IV / Guidelines MU 1.3.1794-03, MU 1.3.1794-04. Ministry of Health of Russia.; 2003. Appendix 7. [date of access: 10.11.2022]. Available from: <https://docs.cntd.ru/document/1200035464> (In Russ.).

15. Peng X, Song Z, He L, Lin S, Gong Y, et al. Gastric Juice-Based Real-Time PCR for Tailored. *Helicobacter Pylori Treatment: A Practical Approach. Int J Med Sci.* 2017 May 15;14(6):595-601. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.18996>

16. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter Pylori Study Group. *Gut.* 1997 Jul;41(1):8-13. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.41.1.8>

17. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Feb;12(2):177-86.e3; Discussion e12-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.028>

18. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication in routine clinical practice. *Gut.* 2014 Feb;63(2):244-249. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304820>

19. Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1374-1384.
DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.022111>
20. Taguchi H, Kanmura S, Maeda T, Iwaya H, Arima S, Sasaki F, Nasu Y, Tanoue S, Hashimoto S, Ido A. Helicobacter pylori eradication improves the quality of life regardless of the treatment outcome: A multicenter prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(52):e9507.
DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009507>
21. Pozdeeva AO, Pozdeev OK, Gulyaev PE, Valeeva YuV, Savinova AN. Current development of Helicobacter pylori eradication protocols. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(6):1037-1049. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CDO-1679>
22. Voropaeva AV, Voropaev EV, Baranov OYu, Platoshkin E.H, et al. Molecular genetic testing of mutations of the H.pylori 23S rRNA gene that determine resistance to clarithromycin. *Biomedical problems of vital activity*. 2010;(4):30-35. (In Russ.).
23. Mestrovic A, Perkovic N, Tonkic A, Sundov Z, Kumric M, Bozic J. Personalized Approach in Eradication of Helicobacter pylori Infection. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Dec 21;12(1):7.
DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010007>

Информация об авторах / Information about the authors

Воропаева Алла Викторовна, к.б.н., доцент, врач клинической лабораторной диагностики, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0213-2421>

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Борсук Алексей Дмитриевич, заведующий отделением, врач-эндоскопист, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6589-8796>

e-mail: borsuk@mail.ru

Шевченко Наталья Ивановна, к.б.н., доцент, заведующий лабораторией клеточных технологий, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0579-6215>

e-mail: shvchenkoni@bk.ru

Мартыненко Светлана Михайловна, биолог лаборатории клеточных технологий, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4778-8010>

e-mail: svemartyn65@mail.ru

Alla V. Voropaeva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Physician of Clinical Laboratory Diagnostics of Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0213-2421>

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Alexey D. Borsuk, Head of the Department, Endoscopist, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6589-8796>

e-mail: borsuk@mail.ru

Natalia I. Shevchenko, Candidate of Biological Science, Head of the Cell Technology Laboratory at the Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0579-6215>

e-mail: shvchenkoni@bk.ru

Sviatlana M. Martynenko, Biologist in the Laboratory of Cell Technologies at the Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4778-8010>

e-mail: svemartyn65@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Воропаева Алла Викторовна

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Alla V. Voropaeva

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 10.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 01.02.2023

Принята к публикации / Revised 28.02.2023

УДК 575.113.12:579.238]:57.088.7

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-19>

Опыт проведения секвенирования генома *Klebsiella pneumoniae* с использованием метода коротких прочтений на платформе Illumina

А. С. Шафорост¹, А. А. Зятков¹, Е. В. Воропаев¹, О. В. Осипкина¹,
А. В. Воропаева², Н. А. Бонда³, И. О. Стома¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

³Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Рассмотреть основные этапы секвенирования генома *Klebsiella pneumoniae* с использованием метода коротких прочтений на платформе Illumina и описать особенности процесса пробоподготовки библиотек и анализа полученных данных.

Материалы и методы. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) для высокопроизводительного секвенирования выделяли из культур *Klebsiella pneumoniae*. Пробоподготовку выполняли согласно инструкции производителя к набору Nextera XT DNA Library Prep. Секвенирование проводили на платформе Illumina MiSeq с использованием картриджа 2x151. Сборку генома до уровня контигов производили с помощью приложения SPAdes Genome Assembler на сервисе Illumina BaseSpace Sequence Hub и набора программ в среде Linux. Оценку качества сборки генома проводили с помощью сервиса QUAST.

Результаты. Проведено секвенирование генома образцов культур *K. pneumoniae* с последующей оценкой качества запуска, сборки генома и определением его основных параметров.

Заключение. Рассмотрены основные этапы секвенирования генома *K. pneumoniae* с использованием метода коротких прочтений на платформе Illumina. Отмечены основные параметры оценки качества пробоподготовки, запуска и сборки генома.

Ключевые слова: высокопроизводительное секвенирование, Illumina, сборка генома, прокариоты

Вклад авторов. Шафорост А.С., Зятков А.А.: проведение исследования, анализ и обработка результатов; Воропаев Е.В.: аналитическая оценка содержания исследования; Осипкина О.В., Воропаева А.В.: подготовка статьи к публикации; Бонда Н.А.: сбор и подготовка материала; Стома И.О.: концепция и организация исследования.

Благодарность. Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией «Центр аналитических и генно-инженерных исследований» ГНУ «Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси», к.м.н., доценту Валентовичу Л.Н. за помощь и консультирование в процессе сборки генома и при проведении анализа его результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. При проведении исследования стороннее финансирование и спонсорская поддержка не осуществлялись.

Для цитирования: Шафорост АС, Зятков АА, Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Воропаева АВ, Бонда НА, Стома ИО. Опыт проведения секвенирования генома *Klebsiella pneumoniae* с использованием метода коротких прочтений на платформе Illumina. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):152–159. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-19>

Experience of *Klebsiella pneumoniae* genome sequencing using the short read method on the Illumina platform

Alexander S. Shaforost¹, Alexey A. Ziatskov¹, Evgenii V. Voropaev¹,
Olga V. Osipkina¹, Alla V. Voropaeva², Nadezhda A. Bonda³, Igor O. Stoma¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology, Gomel, Belarus

³Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To review the main stages of *Klebsiella pneumoniae* genome sequencing using the Illumina short-read method and describe the peculiarities of sample library preparation and analysis of the obtained data.

© А. С. Шафорост, А. А. Зятков, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. В. Воропаева, Н. А. Бонда, И. О. Стома, 2023

Materials and methods. Deoxyribonucleic acid (DNA) for high-throughput sequencing was isolated from *Klebsiella pneumoniae* cultures. Sample preparation was performed according to the manufacturer's instructions for the Nextera XT DNA Library Prep kit. Sequencing was performed on an Illumina MiSeq platform using a 2x151 cartridge. Genome assembly to the contigs was performed using the SPAdes Genome Assembler application on the Illumina BaseSpace Sequence Hub service and a set of programs in a Linux environment. The quality of genome assembly was assessed using the QUAST service.

Results. Genome sequencing of *K. pneumoniae* culture samples was performed, followed by an evaluation of the quality of the launch, assembly of the genome, and determination of its main parameters.

Conclusion. The main steps of *K. pneumoniae* genome sequencing have been considered using the short-read method on the Illumina platform. The main parameters for assessing the quality of sample preparation, launch and genome assembly are described.

Keywords: high throughput sequencing, Illumina, genome assembly, prokaryotes

Author contributions. Shaforost A.S., Ziatskov A.A.: research, analysis and processing of results; Voropaev E.V.: analytical evaluation of the content of the study; Osipkina O.V., Voropaeva A.V.: preparation of the article for publication; Bonda N.A.: collection and preparation of material; Stoma I.O.: concept and organization of the study.

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

Funding. The study did not receive any external funding or sponsorship.

For citation: Shaforost AS, Ziatskov AA, Voropaev EV, Osipkina OV, Voropaeva AV, Bonda NA, Stoma IO. Experience of *Klebsiella pneumoniae* genome sequencing using the short reads method on the Illumina platform. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):152–159. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-19>

Введение

На современном этапе развития медицины появился ряд технических решений, которые значительно повышают качество диагностики различных, в том числе и инфекционных, заболеваний и способствуют разработке эффективных методов их лечения [1]. Было предложено множество инноваций как в области диагностики, так и в терапевтической сфере [1]. Для решения сложных и трудоемких задач молекулярной биологии микроорганизмов у современного исследователя в настоящее время имеются различные диагностические инструменты, из которых наиболее известны и часто используются различные модификации секвенирования (определения последовательности нуклеотидов) ДНК [1].

Классическое, или секвенирование ДНК первого поколения по методу Сенгера, получило мировое признание научного сообщества, выразившееся в получении его автором — Фредериком Сенгером — Нобелевской премии по химии в 1980 г. [1].

Технологии секвенирования следующего поколения являются наиболее эффективным и современным методом исследования генетических особенностей различных организмов. Наиболее распространенными являются решения, предлагаемые компаниями Illumina (MiniSeq, MiSeq, HiSeq и др.) и Thermo Fisher Scientific (Ion GeneStudio S5) [2]. Получаемые данные применяются для улучшения диагностики социально значимых заболеваний и разработки персонализированной терапии благодаря применению

широкого спектра панелей, позволяющих определять наличие точечных мутаций и предрасположенности к развитию отдельных патологий (онкологических, неврологических, сердечно-сосудистых, респираторных и др.), а также для идентификации и классификации онкологических заболеваний, определения антибиотикорезистентности микроорганизмов и др. [3].

Для исследования микробных сообществ, секвенирования геномов вирусов и прокариот *de novo* наиболее предпочтительным является технология компании Illumina (секвенатор MiSeq), сочетающая в себе достаточную для секвенирования таксономически значимых локусов метагеномной ДНК длину прочтения (до 2×301 нуклеотидов), что имеет решающее значение для сборки участков генома с повторяющимися последовательностями (гомополимерами), высокую пропускную способность и относительно низкую стоимость секвенирования [4].

Цель исследования

Рассмотреть основные этапы секвенирования генома *Klebsiella pneumoniae* с использованием метода коротких прочтений на платформе Illumina и описать особенности процесса пробоподготовки библиотек и анализа полученных данных.

Материалы и методы

Пробоподготовку образцов ДНК, выделенной из культур *Klebsiella pneumoniae*, для высокопроизводительного секвенирования на платформе

Illumina MiSeq проводили с использованием набора Nextera XT DNA Library Prep. Сборку генома до уровня контигов выполняли с помощью приложения SPAdes Genome Assembler на сервисе Illumina BaseSpace Sequence Hub и набора программ в среде Linux с последующей оценкой качества сборки генома с помощью приложения QUAST.

Результаты и обсуждение

Получение качественных выходных данных высокопроизводительного секвенирования напрямую зависит от корректности выполнения отдельных этапов (экстракции ДНК, получении геномных библиотек и их пулирование, настройки запуска) и выбора метода обработки получаемой информации.

Для получения максимального количества ДНК из культур *K. pneumoniae* использовали набор PureLink™ PCR Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, США), возможно применение аналогичных наборов, способных разрушать клеточную стенку грамотрицательных микроорганизмов с последующим выделением нуклеиновой кислоты.

Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 1000. Для дальнейшего

анализа использовали образцы с соотношением экстинкции A260/280 $\geq 1,8$, если образцы имели загрязнение, требовалась дополнительная их очистка этанолом с дальнейшим измерением количества и качества ДНК.

С помощью набора Nextera XT DNA Library Prep, проводили пробоподготовку для полногеномного секвенирования, которая включала в себя следующие стадии: ферментативную фрагментацию геномной ДНК, штрихкодирование образцов и их очистку с использованием магнитных частиц.

Для ферментативной фрагментации проводили разведение образцов ДНК до 0,2 нг/мкл, измерение концентрации геномной ДНК выполняли на флуориметре Qubit4 (Thermo Fisher Scientific, Германия) с помощью набора Qubit™ 1x dsDNA High Sensitivity Assay Kit (1x dsDNA HS).

Для оценки эффективности фрагментации, качества полученных библиотек можно использовать электрофоретическое разделение в агарозном геле или капиллярный электрофорез (рисунки 1) и измерение концентрации библиотек на флуориметре Qubit4 (набор 1x dsDNA HS).

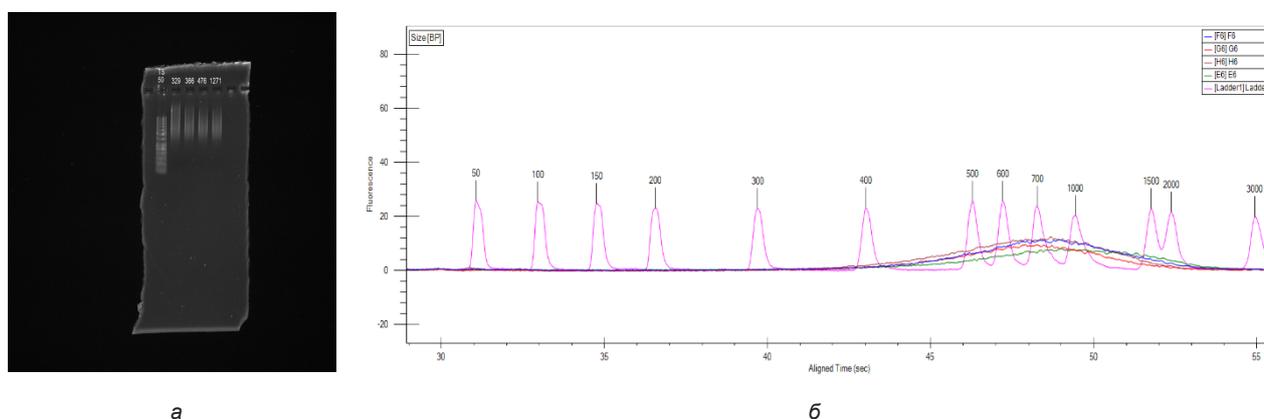


Рисунок 1. Электрофореграмма геномных библиотек *K. pneumoniae* после индексной ПЦР:
 а — 1,7 % агарозный гель (маркер — GeneRuler 50 bp DNA Ladder SM0371 (ThermoFisher Scientific, США));
 б — результат капиллярного электрофореза (набор Perkin Elmer The LabChip® NGS 3K)
 Figure 1. Electrophoregram of *K.pneumoniae* genomic libraries after index PCR:
 а — 1.7 % agarose gel (marker — GeneRuler 50 bp DNA Ladder SM0371 (ThermoFisher Scientific, USA));
 б — results of capillary electrophoresis (Perkin Elmer The LabChip® NGS 3K set)

Размер полученных библиотек для геномного секвенирования находился в интервале от 250 до 1500 п. н., что соответствует инструкции к набору Nextera XT DNA Library Prep.

Измеряли концентрацию (нг/мкл) очищенных библиотек с помощью флуориметра Qubit 4 (набор 1x dsDNA HS) или амплификатора «в реальном времени» методом измерения флу-

оресценции по конечной точке с применением интеркалирующего красителя 2x Zuber Green-1 («ПраймТех», Республика Беларусь) (таблица 1). При использовании последнего метода необходимо предварительное приготовление стандартов с последующим построением калибровочной кривой.

Таблица 1. Концентрация геномных библиотек ДНК при измерении с помощью флуориметра Qubit 4 и методом измерения флуоресценции по конечной точке

Table 1. Concentration of genomic DNA libraries when measured with the Qubit 4 fluorometer and the endpoint fluorescence measurement method

Номер образца	Концентрация «4 нМ» библиотек (Qubit 4), нг/мкл	Концентрация «4 нМ» библиотек (по конечной точке), нг/мкл
329	1,62	1,14
366	1,69	1,20
476	1,48	1,06
1271	1,62	1,15

Отмеченные отличия в величине концентрации библиотек, полученные с помощью различных методов, можно интерпретировать различной химической структурой используемых интеркалирующих красителей или погрешностями измерений. Определение концентрации библиотек является критически важным показателем, влияющим на количество генерируемых в процессе запуска кластеров и в конечном итоге — на объем получаемой по результатам секвенирования информации.

Завышенная концентрация объединенной геномной библиотеки может привести к перекластеризации и стать причиной снижения производительности выполнения анализа и показателя Q30 (доля нуклеотидов, идентифицированных с точностью 99,9 %), появлению артефактов секвенирования, снижению общего объема выходных данных и даже к досрочному прерыванию запуска. Уменьшение количества получаемых данных может происходить и при недокластеризации (недозагрузке) проточной ячейки [5, 6].

Для полногеномного секвенирования с использованием реагентов версии v2 оптимальным считается количество «сырых кластеров» (до прохождения фильтра качества) в диапазоне 1000–1200 кластеров на 1 мм² [6]. Согласно рекомендациям компании Illumina для секвенатора MiSeq загрузочная концентрация объединенной геномной библиотеки составляет 6–20 пМ [7]. Контролем качества для генерации кластеров, секвенирования и выравнивания прочтений, а также генерации матрицы перекрестных помех является примесь ДНК вируса ФХ174 (PhiX). Минимальное содержание PhiX в объединенной геномной библиотеке для секвенатора MiSeq составляет 5 % [8]. Это значение во многом определяется разнообразием последовательностей нуклеотидов в образце: чем оно ниже, тем доля PhiX должна быть выше.

Первоначальная обработка данных, полученных в результате анализа коротких фрагментов, осуществляется в автоматическом режиме с

помощью встроенного программного обеспечения Illumina MiSeq с предоставлением выходных данных в виде 2 файлов, содержащих последовательности для прямого и обратного прочтения в формате FASTQ.

Перед сборкой генома необходимо провести оценку качества полученных данных. Для этого использовали программу FastQC [9]. Одной из значимых метрик является «Per base sequence quality», которая отражает изменение качества прочтения нуклеотидов в процессе секвенирования. Как правило, отмечается его снижение в начале и в конце прочтения. На основании анализа этого параметра принимается решение об удалении начальных или конечных нуклеотидов с качеством менее Q30. Метрика «Sequence Length Distribution» отображает распределение прочтений по длине и позволяет получить информацию о доле прочтений требуемого размера (в нашем случае — 151 нуклеотид) и необходимости фильтрации прочтений.

Полученные данные были использованы для сборки генома до уровня контигов с применением приложения SPAdes Genome Assembler (инструмент с открытым исходным кодом для секвенирования *de novo*) на сервисе Illumina BaseSpace Sequence Hub [10] или набора программ в среде Linux. Сборку генома можно проводить, используя аналоги данных приложений [11].

При выполнении сборки генома в среде Linux для предварительной обработки (удаление прочтений с длиной, меньше заданной, последовательностей адаптеров и нуклеотидов с низким качеством) исходных данных секвенирования, полученных на платформе Illumina, использовали java программу Trimmomatic 0.39 в режиме PE (парноконцевых прочтений) [12].

Пример кода в терминале выглядит следующим образом:

```
java -jar trimmomatic-0.39.jar PE 329_R1_sequence.fastq 329_R2_sequence.fastq 329_forward_paired.fastq 329_forward_unpaired.fastq 329_reverse_paired.fastq 329_reverse_unpaired.fastq
```

```
ILLUMINACLIP:/usr/share/trimmomatic/
NexteraPE-PE.fa:2:40:15 LEADING:3 TRAILING:3
SLIDINGWINDOW:4:15 MINLEN:36
```

Первая часть позволяет запустить пакет Trimmomatic в режиме работы с парноконцевыми прочтениями и из исходных данных, полученных во время прямого (R1) и обратного (R2) чтения библиотек, получить 4 файла в формате FASTQ: 2 — для «парных» выходных данных и 2 — для соответствующих «непарных» выходных данных. Опция ILLUMINACLIP позволяет удалить последовательности адаптеров из прочтений, выбрать соответствующий файл с адаптерными последовательностями (например, NexteraPE-PE.fa), удалить начальные (LEADING) и конечные (TRAILING) нуклеотиды с качеством ниже Q3 (для удаления нуклеотидов, идентифицированных с точностью менее 50,12 %) при сканировании последовательности с помощью скользящего окна (SLIDINGWINDOW) шириной в 4 нуклеотида, обрезаая, когда среднее качество падает ниже Q15 (для удаления нуклеотидов, идентифицированных с точностью менее 96,84 %), и удаляя прочтения короче 36 нуклеотидов (MINLEN).

Собственно сборка генома до набора контигов производится с помощью пакета SPAdes-3.15.5. Согласно литературным данным, он является одним из лучших решений для сборки малых геномов [13, 14].

Пример кода в терминале выглядит следующим образом:

```
./spades.py --threads 8 --careful \
--pe1-1 /home/user/329_forward_paired.fastq \
--pe1-2 /home/user/329_reverse_paired.fastq \
--pe1-s /home/user/329_forward_unpaired.
fastq \
--pe1-s /home/user/329_reverse_unpaired.
fastq \
-o /home/user/329spades
```

Программа выполняет сборку генома в «аккуратном» режиме (--careful), используя одновременно 8 потоков, и формирует набор контигов и скэффолдов на базе k-меров различного размера. В итоге программа выбирает наилучший результат и сохраняет его в выходной директории (-o /home/user/329spades).

Для обнаружения смежных контигов и расчета величины покрытия и ожидаемого размера генома при заданном размере k-мера (-k 127) используется пакет combinator-FQ [15].

Пример кода в терминале выглядит следующим образом:

```
./combinator-FQ.py contigs.fasta -k 127 (-o /
home/user/combinator-FQ_report
```

В качестве входных данных используется набор контигов, полученный на предыдущем этапе, а на выходе получаем таблицу в формате tsv с указанием совместимых концов контигов и отчет следующего вида:

```
=== Summary ===
```

```
290 contigs were processed.
```

```
Sum of contig lengths: 5699908 bp
```

```
Expected length of the genome: 6059787 bp
```

```
Min coverage: 0.727723
```

```
Max coverage: 725.0
```

```
Mean coverage: 66.04
```

```
Median coverage: 34.43
```

```
LQ-coefficient: 48.3
```

Оценку качества сборки генома можно проводить с помощью сервиса QUASt (Quality Assessment Tool for Genome Assemblies) посредством анализа рассчитываемых им показателей (рисунок 2) [16].

QUASt работает как с эталонными геномами, так и без них. Инструмент принимает несколько сборок, поэтому подходит для их сравнения.

Для предварительной оценки качества сборки генома использовали следующие параметры: общее количество контигов, N50 и L50 (в некоторых случаях данные параметры могут быть неинформативными).

Общее количество контигов (рисунок 2а) и их распределение по длине (рисунок 2а и 2б) позволяют получить информацию об уровне фрагментации собранного генома. Чем меньше значение данного показателя, тем выше качество сборки. Параметр N50 характеризует качество сборки с точки зрения ее непрерывности и равен по значению длине самого короткого контига при суммировании длин минимального числа контигов (L50) для получения суммы, большей или равной половине длины сборки генома.

Использованные настройки Trimmomatic и SPAdes на платформе Linux позволили получить сборку генома с большей величиной N50 и меньшим количеством контигов для покрытия 50 % генома (L50) по сравнению с приложением SPAdes Genome Assembler (рисунок 2а и 2б). Однако оба варианта показывают сходные результаты при сравнении полученных с их помощью сборок генома на веб-ресурсах, позволяющих проводить анализ антибиотикорезистентности, что дает возможность выбора методики сборки генома на усмотрение исследователя.

Полученные файлы в формате *.fasta могут быть использованы для дальнейшего анализа генетических детерминант антибиотикорезистентности на веб-ресурсах ResFinder 4.1 [17, 18], CARD RGI [19, 20] или др.

При необходимости определения сиквенс-типа микроорганизма можно использовать ресурс Multi Locus Sequence Typing (MLST) [21].

All statistics are based on contigs of size ≥ 500 bp, unless otherwise noted (e.g., "# contigs (≥ 0 bp)" and "Total length (≥ 0 bp)" include all contigs).

Worst Median Best Show heatmap

	contigs_329spades_ubuntu	contigs329BS
# contigs	123	153
# contigs (≥ 0 bp)	290	277
# contigs (≥ 1000 bp)	110	135
# contigs (≥ 5000 bp)	71	87
# contigs (≥ 10000 bp)	61	73
# contigs (≥ 25000 bp)	48	49
# contigs (≥ 50000 bp)	34	36
Largest contig	395 721	477 769
Total length	5 671 778	5 664 312
Total length (≥ 0 bp)	5 699 908	5 691 676
Total length (≥ 1000 bp)	5 662 404	5 651 343
Total length (≥ 5000 bp)	5 566 665	5 535 226
Total length (≥ 10000 bp)	5 500 805	5 443 147
Total length (≥ 25000 bp)	5 253 479	4 997 049
Total length (≥ 50000 bp)	4 735 024	4 533 502
N50	132 893	115 489
N75	82 539	70 139
L50	14	16
L75	27	31
GC (%)	56.74	56.75
Mismatches		
# N's	0	0
# N's per 100 kbp	0	0

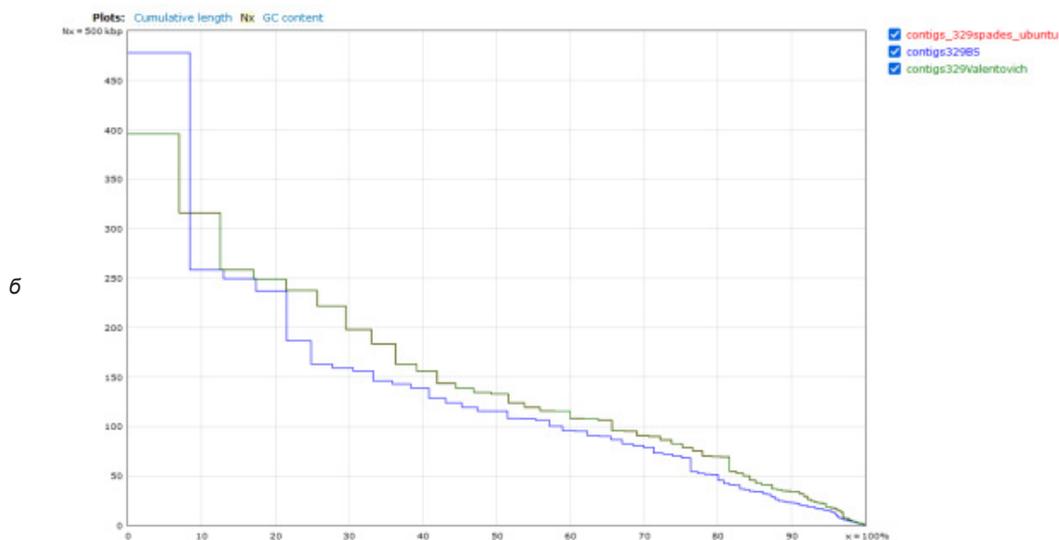


Рисунок 2. Результаты оценки трех сборок геномов с помощью сервиса QUASt: а — количественные показатели анализа сборки генома; б — распределение контигов по длине
 Figure 2. The results of the evaluation of three genome assemblies using the QUASt service: а — quantitative indicators of the genome assembly analysis; б — contigs distribution by length

Заключение

Платформа Illumina MiSeq позволяет выполнять широкий спектр задач, направленных на целевое секвенирование малых геномов, а также проведение исследований в области метагеномики и клинической молекулярной диагностики.

Рассмотрены основные этапы секвенирования генома *K. pneumoniae* с использованием метода коротких прочтений на платформе Illumina и

освещены ключевые особенности процесса пробоподготовки библиотек и анализа полученных данных. Показана значимость контроля качества на всех этапах высокопроизводительного секвенирования.

Данная работа будет полезна для начинающих исследователей в молекулярно-генетической биологии.

Список литературы

- Gupta N, Verma VK. Next-Generation Sequencing and Its Application: Empowering in Public Health Beyond Reality. In: Arora PK, editor. *Microbial Technology for the Welfare of Society*, Singapore: Springer; 2019. p. 313-341. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-8844-6_15
- Pervez MT, Hasnain MJU, Abbas SH, Moustafa MF, Aslam N, Shah SSM. A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms. *Biomed Res Int*. 2022 Sep 2022;29:345780. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/3457806>
- AmpliSeq for Illumina Community Panels. [дата обращения 2023 январь 24]. Режим доступа: <https://emea.illumina.com/products/by-brand/ampliseq/community-panels.html>
- Goodwin, S., McPherson, J. & McCombie, W. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17:333-335. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>
- Quality Scores for Next-Generation Sequencing. [дата обращения 2023 январь 24]. Режим доступа: https://www.illumina.com/documents/products/technotes/technote_Q-Scores.pdf
- Cluster density guidelines for Illumina sequencing platforms using non-patterned flow cells. [дата обращения 2023 январь 23]. Режим доступа: <https://emea.support.illumina.com/bulletins/2016/10/cluster-density-guidelines-for-illumina-sequencing-platforms-.html>
- MiSeq System Denature and Dilute Libraries Guide (15039740). [дата обращения 2022 декабрь 15]. Режим доступа: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/system_documentation/miseq/miseq-denature-dilute-libraries-guide-15039740-10.pdf
- How much PhiX spike-in is recommended when sequencing low diversity libraries on Illumina platforms? [дата обращения 2022 сентябрь 21]. Режим доступа: <https://emea.support.illumina.com/bulletins/2017/02/how-much-phix-spike-in-is-recommended-when-sequencing-low-divers.html>
- Babraham Bioinformatics - FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. [дата обращения 2022 октябрь 5]. Режим доступа: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
- SPAdes-Genome-Assembler Details - BaseSpace Sequence Hub. [дата обращения 2023 январь 16]. Режим доступа: <https://basespace.illumina.com/apps/3047044/SPAdes-Genome-Assembler?preferredversion>
- Bioinformatics portal Galaxy | Europe. [дата обращения 2023 январь 24]. Режим доступа: https://usegalaxy.eu/root?tool_id=toolshed.g2.bx.psu.edu%2Frepos%2Fnm1%2Fspades%2Fspades%2F3.15.4%2Bgalaxy1
- Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30:2114-2120. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
- Bankevich A, Nurk S, Antipov D, Gurevich AA, Dvorkin M, Kulikov AS, et al. SPAdes: A New Genome Assembly Algorithm and Its Applications to Single-Cell Sequencing. *Journal of Computational Biology*. 2012;19:455-477. DOI: <https://doi.org/10.1089/cmb.2012.0021>
- Releases ablab/spades. GitHub [дата обращения 2023 январь 16]. Режим доступа: <https://github.com/ablab/spades/releases>
- Сиколенко МА, Сергеев РС, Валентович ЛН. Метод оценки полноты нуклеотидных данных для сборки геномных последовательностей на основе расчёта доли смежных контигов. В: Материалы II междунар. науч.-практ. конф. «Компьютерные технологии и анализ данных (СТДА'2020)» (Минск, 23–24 апреля 2020 г). Минск: БГУ; 2019. с. 162-166. [дата обращения 2023 январь 18]. Режим доступа: <https://elib.bsu.by/handle/123456789/248660>
- QUAST - Quality Assessment Tool for Genome Assemblies [дата обращения 2023 январь 23]. Режим доступа: <https://cab.cc.spbu.ru/quast/>
- Bortolaia V, Kaas RS, Ruppe E, Roberts MC, Schwarz S, Cattoir V, et al. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:3491-3500. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa345>
- ResFinder 4.1 - Identification of acquired antibiotic resistance genes [дата обращения 2023 январь 10]. Режим доступа: <https://cge.food.dtu.dk/services/ResFinder/>
- McArthur AG, Waglechner N, Nizam F, Yan A, Azad MA, Baylay AJ, et al. The comprehensive antibiotic resistance database. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3348-3357. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00419-13>
- The Comprehensive Antibiotic Resistance Database. [дата обращения 2023 январь 09]. Режим доступа: <https://card.mcmaster.ca/analyze/rqi>
- MLST 2.0 - Multi Locus Sequence Typing [дата обращения 2023 январь 09]. Режим доступа: <https://cge.food.dtu.dk/services/MLST/>

References

- Gupta N, Verma VK. Next-Generation Sequencing and Its Application: Empowering in Public Health Beyond Reality. In: Arora PK, editor. *Microbial Technology for the Welfare of Society*, Singapore: Springer; 2019. p. 313-341. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-8844-6_15
- Pervez MT, Hasnain MJU, Abbas SH, Moustafa MF, Aslam N, Shah SSM. A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms. *Biomed Res Int*. 2022 Sep 2022;29:345780. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/3457806>
- AmpliSeq for Illumina Community Panels. [дата обращения 2023 январь 24]. Режим доступа: <https://emea.illumina.com/products/by-brand/ampliseq/community-panels.html>
- Goodwin, S., McPherson, J. & McCombie, W. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17:333-335. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>
- Quality Scores for Next-Generation Sequencing. [дата обращения 2023 январь 24]. Режим доступа: https://www.illumina.com/documents/products/technotes/technote_Q-Scores.pdf
- Cluster density guidelines for Illumina sequencing platforms using non-patterned flow cells. [дата обращения 2023 январь 23]. Режим доступа: <https://emea.support.illumina.com/bulletins/2016/10/cluster-density-guidelines-for-illumina-sequencing-platforms-.html>
- MiSeq System Denature and Dilute Libraries Guide (15039740). [дата обращения 2022 декабрь 15]. Режим доступа: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/system_documentation/miseq/miseq-denature-dilute-libraries-guide-15039740-10.pdf
- How much PhiX spike-in is recommended when sequencing low diversity libraries on Illumina platforms? [дата обращения 2022 сентябрь 21]. Режим доступа: <https://emea.support.illumina.com/bulletins/2017/02/how-much-phix-spike-in-is-recommended-when-sequencing-low-divers.html>
- Babraham Bioinformatics - FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. [дата обращения 2022 октябрь 5]. Режим доступа: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
- SPAdes-Genome-Assembler Details - BaseSpace Sequence Hub. [дата обращения 2023 январь 16]. Режим доступа: <https://basespace.illumina.com/apps/3047044/SPAdes-Genome-Assembler?preferredversion>
- Bioinformatics portal Galaxy | Europe. [дата обращения 2023 январь 24]. Режим доступа: https://usegalaxy.eu/root?tool_id=toolshed.g2.bx.psu.edu%2Frepos%2Fnm1%2Fspades%2Fspades%2F3.15.4%2Bgalaxy1

12. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30:2114-2120. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
13. Bankevich A, Nurk S, Antipov D, Gurevich AA, Dvorkin M, Kulikov AS, et al. SPAdes: A New Genome Assembly Algorithm and Its Applications to Single-Cell Sequencing. *Journal of Computational Biology*. 2012;19:455-477. DOI: <https://doi.org/10.1089/cmb.2012.0021>
14. Releases ablab/spades. GitHub [дата обращения 2023 январь 16]. Режим доступа: <https://github.com/ablab/spades/releases>
15. Sikolenko MA, Sergeev RS, Valentovich LN. A method for assessing the completeness of nucleotide data for genomic sequences based on the calculation of the proportions of contiguous contig assemblies. In: Proceedings of the II Intern. scientific-practical. conf. «Computer technologies and data analysis (CTDA'2020)» (Minsk, April 23-24, 2020) Minsk: BSU; 2019. p. 162-166. [Date of access 2023 January 18]. Mode of access: <https://elib.bsu.by/handle/123456789/248660> (in Russ.).
16. QUASt - Quality Assessment Tool for Genome Assemblies [Date of access 2023 January 23]. Mode of access: <https://cab.cc.spbu.ru/quast/>
17. Bortolaia V, Kaas RS, Ruppe E, Roberts MC, Schwarz S, Cattoir V, et al. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3491–5000 [Date of access 2023 January 09]. Mode of access: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa345>
18. ResFinder 4.1 - Identification of acquired antibiotic resistance genes [Date of access 2023 January 10]. Mode of access: <https://cge.food.dtu.dk/services/ResFinder/>
19. McArthur AG, Waglechner N, Nizam F, Yan A, Azad MA, Baylay AJ, et al. The comprehensive antibiotic resistance database. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3348-3357. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00419-13>
20. The Comprehensive Antibiotic Resistance Database. [Date of access 2023 January 09]. Mode of access: <https://card.mcmaster.ca/analyze/rqi>
21. MLST 2.0 - Multi Locus Sequence Typing [Date of access 2023 January 09]. Mode of access: <https://cge.food.dtu.dk/services/MLST/>

Информация об авторах / Information about the authors

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

Зяцьков 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

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

Воропаева Алла Викторовна, к.б.н., доцент, врач клинической лабораторной диагностики, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0213-2421>
e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Бонда Надежда Александровна, заведующий микробиологической лабораторией, ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2104-585X>
e-mail: bondana8448@gmail.com

Стома Игорь Олегович, д.м.н., доцент, ректор, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: rektor@gsmu.by

Alexander S. Shafrost, Senior Researcher at the Research Laboratory of Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>
e-mail: asofocl@mail.ru

Alexey A. Ziatskov, Senior Researcher at the Research Laboratory at Gomel State Medical University
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

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>
e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Alla V. Voropaeva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Physician at Clinical Laboratory Diagnostics, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0213-2421>
e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Nadezhda A. Bonda, Head of the Microbiology Laboratory, Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2104-585X>
e-mail: bondana8448@gmail.com

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Rector of Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: rektor@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Воропаев Евгений Викторович
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Evgenii V. Voropaev
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 02.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 08.02.2023

Принята к публикации / Revised 28.02.2023

Интересная, полезная книга

Рецензия

на учебное пособие «Эпидемиология и вакцинация» /
И. О. Стома. – Гомель: ГомГМУ, 2022. – 480 с.

Преподавание учебной дисциплины «Эпидемиология» как фундаментальной медицинской науки, относящейся к области профилактической науки, играет существенную роль в формировании клинического мышления будущего врача. Современный период развития медико-биологических наук характеризуется дальнейшей дифференциацией, возникновением новых направлений, каждое из которых изучает все более узкую область жизненных явлений. Подобная дифференциация наблюдается и в профилактических учебных дисциплинах. Так, из общей эпидемиологии вычленилась вакцинология.

Врач сегодня обязан владеть не только современными представлениями об эпидемиологии, но и принципами профилактики вакциноуправляемых и социально значимых заболеваний. Все это позволит преодолеть медико-социальные проблемы в борьбе с инфекционными болезнями, будет способствовать реализации государственной политики в области здравоохранения. Поэтому выход в свет учебного пособия «Эпидемиология и вакцинация» для студентов-медиков имеет важное значение.

Неслучайно, в предисловии к рецензируемому изданию обращается внимание на то обстоятельство, что в последние годы мировое научное сообщество столкнулось с пониманием низкой освещенности и скудных компетенций в вопросах вакцинологии у медицинских работников. Недоверие населения к вакцинации как мере эффективной и безопасной профилактики инфекционных заболеваний напрямую связано с отсутствием адекватного информационного обеспечения на этапах профессионального медицинского обучения. Все это и обусловило настоятельную необходимость создания первого в Республике Беларусь учебного пособия, посвященного вопросам современной практической вакцинологии.

Книга представляет интерес не только для студентов, но и для врачей различных специальностей. Положительной оценкой заслуживает системный подход к рассмотрению материала. Пособие состоит из двух основных частей: «Эпидемиология и основы вакцинации», «Частная вакцинология», каждая глава которых представляет законченный фрагмент, начинающийся введением и завершающийся краткими выводами.

Можно с удовлетворением отметить основные достоинства рецензируемой книги. Прежде всего, это фундаментальность, убедительность и конкретность изложения достаточно сложного и в некоторых случаях трудного для усвоения материала. Особо следует указать на высокую наглядность приведенных схем, рисунков, таблиц и классификаций, а также отметить высокую культуру издательского оформления книги.

Первый раздел касается теоретических и общих вопросов эпидемиологии. В ней последовательно рассматриваются базовые основы микробиологии и иммунологии в контексте вакцинации. Все это дает достаточно полное представление о формировании иммунного ответа при вакцинации, анализируется роль естественной и адаптивной иммунной систем, определяющих развитие эффективной защиты человека при контакте с патогеном.

Новыми для учебников эпидемиологии являются главы, рассматривающие вопросы влияния вакцин на общественное здоровье, включая этические и социальные проблемы современного общества. Хорошо описаны современные типы вакцин, адъюванты, технологии производства и правила клинических испытаний вакцин, в том числе с учетом новых вакцин против инфекции COVID-19.

В последующих главах изложены методологические и организационные принципы применения вакцин, включая комбинацию и возможности совместного применения.

Логическим продолжением раздела являются главы, в которых лаконично освещаются вопросы безопасности применения вакцин, нежелательных явлений после вакцинации, а также вакцинация путешественников и пациентов с иммуносупрессией.

Ряд новых данных, важных для будущего врача, содержат такие главы, как «Принципы работы холодовой цепи при транспортировке и хранении», «Требования регуляторных органов», «Типы и этапы соблюдения режимов при обороте и применении вакцин».

Раздел частной вакцинологии включает главы, посвященные вакцинопрофилактике наиболее актуальных инфекционных заболеваний, включая информацию по вакцинации против коронавирусной инфекции COVID-19.

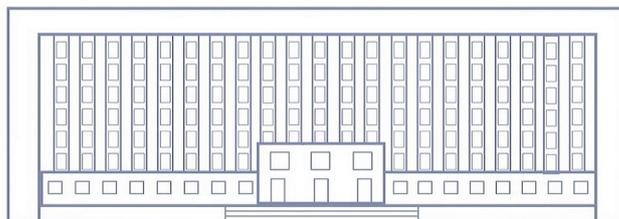
Книга завершается глоссарием, списком рекомендуемой литературы и, что очень существенно, национальными календарями профилактических прививок Республики Беларусь, Российской Федерации, Республики Казахстан.

Говоря в целом, подчеркнем, что рецензируемое издание — результат большого и полезного труда ее автора, оно отвечает требованиям, предъявляемым к курсу эпидемиологии медицинских вузов. Выход в свет данного учебного пособия (точнее — руководства) должно способствовать успешному решению практических задач профилактической медицины. Следует лишь сожалеть, что издано оно очень малым тиражом — 1000 экземпляров.

Заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор



Н. И. Брико



GOMEL STATE MEDICAL
UNIVERSITY

ISSN 222096-7



9 772220 096002 1 7523