

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Научно-практический журнал

Том 20, № 2, 2023

(апрель – июнь)
Сквозной номер выпуска — 76

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: PИNC, Google Scholar, ROAD,
Research4life, Ulrich's Periodicals
Directory, WorldCat, Dimensions, CNKI,
BASE.

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

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

Форма отправки статей

и правила для авторов
размещены на сайте:

<https://journal.gsmu.by>

Адрес редакции:

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

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

Подписка:

Беларусь (РУП «Белпочта»)

00550 — для индивидуальных подписчиков
005502 — для организаций

Российская Федерация

ООО «Прессинформ»

подписной индекс — 00550
электронный каталог высылается по запросу
e-mail: podpiska@spr.spb.ru

ООО «Екатеринбург-ОПТ»

(филиал ГК «Урал-Пресс»)
подписной индекс — 012744
подписку можно оформить через
интернет-магазин

Цена свободная

Архив журнала доступен на сайте:

<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., профессор, академик РАЕН,
ректор Гомельского государственного медицинского университета
(Гомель, Беларусь)

Заместитель главного редактора:

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

Почетный научный редактор:

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

Ответственный научный редактор:

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

Ответственный секретарь:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Варью Имре, MD, PhD, MPH, CHES, специалист по коммуникациям в области общественного 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., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болез-
ней Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Камышиников 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, член-корр. НАН Беларуси, заведующий кафедрой
инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

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

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

Ministry of Health
of the Republic of Belarus



Founder and publisher

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

«Health and Ecology Issues»

is a quarterly scientific and practical journal
Founded in 2004

The journal is indexed in the international databases: RSCI, Google Scholar, ROAD, Research4life, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, Dimensions, CNKI, BASE. The journal is included in the List of Journals for Publication of the Results of Dissertation Research in the Republic of Belarus (Order of the Higher Attestation Commission of the Republic of Belarus dated 01.04.2014 No.94)

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

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

Editorial office address:

5 Lange Street, 246000, Gomel,
Republic of Belarus
Tel.: +375 232 35-97-08;
+375 232 35-97-55; n
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 2, 2023

(April – June)
Continuous issue — 76

EDITOR-IN-CHIEF:

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

Deputy Editor-in-Chief:

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

Honorary Scientific Editor:

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

Scientific Editor-in-Chief:

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

Executive Secretary:

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Valentina Ya. Latysheva, D.Sc (Medicine), Professor, 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, D.Sc (Medicine), Professor, Senior Angiosurgeon at the Department of Vascular Surgery of Cambridge University Hospital (Cambridge, United Kingdom)

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

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

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

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

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

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

he 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 14.06.2023.
Format 60 × 84 1/8. Offset paper.

Arial Font.
Edition 150 copies. Order № 117

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

EDITORIAL COUNCIL

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

О. С. Першенкова, Е. И. Михайлова
Диагностические стигмы алкогольной болезни печени7

А. П. Дятлов, И. В. Михайлов, В. А. Кудряшов
Неoadъювантная полихимиотерапия в комплексном лечении рака желудка 14

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ю. А. Лызикова, М. В. Смирнова
Определение уровня лептина и растворимого рецептора лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия ...22

К. В. Левченко, В. Н. Бондаренко, В. М. Мицура, Д. В. Тапальский
Вирусно-бактериальная пневмония при COVID-19: клинико-лабораторная характеристика пациентов и спектр бактериальных возбудителей27

М. Г. Русаленко, М. Вишам, Т. В. Коновалова, Л. В. Лыщенко, И. Г. Савастеева, Н. И. Шевченко
Значимость идентификации патогена для инфекции мочевыводящих путей и *Helicobacter pylori* инфекции у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа..... 35

Е. Л. Ставчиков, И. В. Зиновкин, А. В. Марочков
Оценка уровня содержания кортизола в крови у пациентов с синдромом диабетической стопы ...42

Н. А. Никулина, Е. А. Акулова, Э. А. Доценко, Н. Б. Кривелевич, С. Г. Сейфидинова, А. А. Ковалев, Д. Д. Зинкевич, Д. А. Пономаренко, С. П. Тишков, А. Н. Ковальчук, Ю. В. Репина
Транзиторная гипергликемия при острых формах ишемической болезни сердца49

Л. А. Порошина
Оптимизация лечения очаговой склеродермии, ассоциированной с метаболическим синдромом .59

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А.-М. В. Ерофеева, Е. В. Фёдорова, С. Н. Рябцева, А. Ю. Молчанова
Сравнительная оценка эффективности системного и локального введения мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной нейропатии65

Н. С. Мышковец
Изменение уровня эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника в различные сроки после облечения72

И. В. Николаева, В. М. Шейбак, О. Б. Островская, С. А. Островцова
Влияние ацетаминофена на структурно-функциональное состояние толстого кишечника и кишечной микрофлоры обусловленной мелкоклеточным раком легких78

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

В. С. Волчек, Т. М. Шаршакова, В. Н. Беляковский, Д. М. Лось, Л. П. Зайцева
Оценка реализации скрининговых программ по раннему выявлению рака молочной железы и рака шейки матки в Гомельской области88

Т. М. Шаршакова, Н. Хаясида, Д. Такаши, А. В. Сачковская
Сравнительное исследование качества жизни медицинских работников Беларуси и Японии98

Д. О. Цымбал
Экономическое обоснование применения фотокатализа для определения химического потребления кислорода различных типов вод108

Д. В. Чередниченко
Этические рекомендации и правовые стандарты оформления согласия и отказа пациента в отношении медицинского вмешательства115

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Т. Н. Захаренкова, А. В. Кругликова, Е. А. Воронкова
Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря и внутриматочной инфекции ...128

О. А. Ярмоленко, Е. Г. Малаева, И. Л. Мамченко, Т. В. Алейникова, Л. А. Кобрусева, И. А. Худяков, М. Н. Меньшакова, Е. И. Малащенко
Перекрестный синдром в гепатологии.....135

А. С. Яковенко, К. Л. Мурашко, В. Н. Беляковский, Е. П. Яковенко
Эндометриоз пупочного кольца141

Н. В. Холупко, Е. Н. Ващенко, Е. С. Махлина, Я. Л. Навменова, А. В. Рожко
Дифференциальная диагностика акромегалии и пахидермопериостоза146

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Olga S. Pershenkova, Elena I. Mikhailova
Diagnostic stigmas of alcoholic liver disease 7

**Alexandr P. Dyatlov, Igor V. Mikhailov,
Vadzim A. Kudrashou**
Neoadjuvant polychemotherapy in the complex
treatment of gastric cancer 14

CLINICAL MEDICINE

Yuliya A. Lyzikova, Maryna V. Smirnova
Measurement of leptin and soluble leptin receptor
levels in patients with endometrial hyperplastic
processes 22

**Kristina V. Levchenko, Vasily N. Bondarenko,
Viktar M. Mitsura, Dmitry V. Tapalski**
Viral-bacterial pneumonia in COVID-19: clinical
and laboratory characteristics of patients and a
spectrum of bacterial pathogens 27

**Mariya G. Rusalenko, Mohamed Wisham,
Tatiana V. Konovalova, Lubov V. Lischenko,
Irina G. Savasteeva, Natalia I. Shevchenko**
Significance of pathogen identification for urinary
tract infection and Helicobacter pylori infection
in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients 35

**Zhenya L. Stavchikov, Igor V. Zinovkin,
Alexey V. Marochkov**
Assessment of blood cortisol levels in patients
with diabetic foot syndrome 42

**Natallia A. Nikulina, Ekaterina A. Akulova,
Edward A. Dotsenko, Natalia B. Krivelevich,
Svetlana G. Seifidinova, Alexey A. Kovalev,
Darya D. Zinkevich, Darya A. Ponomarenko,
Sergey P. Tishkov, Anna N. Kavalchuk, Yulia V. Repina**
Transient hyperglycemia in acute coronary
heart disease 50

Larysa A. Paroshyna
Optimization of treatment of morphea associated
with metabolic syndrome 59

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

**Anna-Maria V. Yerofeyeva, Ekaterina V. Fedorova,
Svetlana N. Rjabceva, Alla Yu. Molchanova**
Comparative evaluation of the effectiveness of
systemic and local administration of mesenchymal
stem cells in experimental neuropathy 66

Nadeja S. Myshkavets
Changes in the level of endogenous respiration
of the small intestine mucosa at various times
after irradiation 72

**Irina V. Nikolayeva, Vladimir M. Sheibak,
Aksana B. Astrowskaja, Sviatlana A. Astrautsova**
The effect of acetaminophen on the structural and
functional state of the large intestine and intestinal
microflora 79

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

**Vladislav S. Volchek, Tamara M. Sharshakova,
Vasily N. Belyakovsky, Dmitry M. Los',
Larysa P. Zaitsava**
Evaluation of the implementation of screening
programs for early detection of breast and cervical
cancer in the Gomel region 88

**Tamara M. Sharshakova, Naomi Hayashida,
Jumpei Takahashi, Anastasiya V. Sachkouskaya**
Comparative study of the quality of life of medical
workers in Belarus and Japan 99

Denis O. Tsymbal
Economic rationale for the use of photocatalysis for the
determination of chemical oxygen demand of various
types of waters 108

Dmitry V. Cherednichenko
Ethical recommendations and legal standards for the
registration of consent and refusal of the patient in
relation to medical intervention 115

CLINICAL CASES

**Tatsiana N. Zakharenkova, Anna V. Kruglikova,
Elizabeth A. Voronkova**
Correction of cervical insufficiency during prolapse of
the fetal bladder and intrauterine infection 128

**Olga A. Yarmolenko, Ekaterina G. Malaeva,
Inna L. Mamchenko, Tetyana V. Aleynykova,
Larisa A. Kobruseva, Ivan A. Khudyakov,
Marina N. Menshakova, Elena I. Malaschenko**
Overlap syndrome in hepatology 135

**Alexey S. Yakovenko, Konstantin L. Murashko,
Vasily N. Belyakovskiy, Elena P. Yakovenko**
Endometriosis of the umbilical ring 141

**Natalia V. Kholupko, Elena N. Vashchenko,
Alena S. Makhlina, Yana L. Naumenava,
Alexandr V. Razhko**
Differential diagnosis of acromegaly and
pachydermoperiostosis 146

УДК 616.36-002.2

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>

Диагностические стигмы алкогольной болезни печени

О. С. Першенкова, Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Алкоголь является токсическим веществом, которое связано со спектром повреждений печени, включая простой стеатоз или жировую дистрофию печени, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз. Алкогольная болезнь печени (АБП) — общий термин, используемый для обозначения этого спектра связанных с алкоголем повреждений печени. Чрезмерное или вредное употребление алкоголя входит в пятерку основных факторов риска смерти и инвалидности во всем мире и приводит к 2,5 млн смертей и 69,4 млн ежегодных лет жизни с поправкой на инвалидность. Диагноз АБП, как правило, может быть поставлен на основании анамнеза, клинических и лабораторных данных. Однако диагностика АБП может быть клинически сложной, поскольку не существует единого диагностического теста, подтверждающего этот диагноз, а пациенты могут не сообщать о степени употребления алкоголя.

Ключевые слова: *алкогольная болезнь печени, скрининг на алкоголь*

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Першенкова О.С., Михайлова Е.И. Диагностические стигмы алкогольной болезни печени. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(2):7–13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>

Diagnostic stigmas of alcoholic liver disease

Olga S. Pershenkova, Elena I. Mikhailova

Gomel state medical university, Gomel, Belarus

Abstract

Alcohol is a toxic substance that is associated with a spectrum of liver damage, including simple steatosis or fatty degeneration of liver, alcoholic hepatitis, fibrosis, and cirrhosis. Alcoholic liver disease (ALD) is the general term used for this spectrum of alcohol-related liver damage. Excessive or harmful alcohol use is among the top five risk factors for death and disability worldwide, causing 2.5 million deaths and 69.4 million annual disability-adjusted life years. The diagnosis of ABP can usually be made on the basis of anamnesis, clinical and laboratory findings. However, the diagnosis of ABP can be clinically challenging because there is no a single diagnostic test to confirm the diagnosis, and patients may not report the extent of their alcohol use.

Keywords: *alcoholic liver disease, alcohol screening*

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

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Pershenkova OS, Mikhailova EI. Diagnostic stigmas of alcoholic liver disease. *Health and Ecology Issues.* 2023;20(2):7–13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>

Введение

Алкоголь в большинстве регионов мира является основной причиной заболеваний печени. Ежегодно от алкоголя умирают более 2,5 млн человек, а АБП составляет значительную долю заболеваемости и смертности, связанных с ал-

коголем. В 2010 г. алкогольный цирроз печени стал причиной 500 тыс. смертей во всем мире, что составляет 50 % всей смертности, связанной с циррозом. Еще 80 тыс. смертей произошли в результате гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с алкоголем [1].

Модели потребления алкоголя сильно различаются в разных частях мира и зависят от местной культуры и привычек. Наиболее важными предикторами развития АБП являются продолжительность употребления алкоголя и количество употребляемого алкоголя. Но и такие факторы, как сопутствующие заболевания печени, ожирение, метаболический синдром и курение сигарет, также вносят свой вклад в общий риск развития АБП.

Гендерные различия в употреблении алкоголя свидетельствуют о том, что женщины более склонны к развитию АБП при более низких количествах употребляемого алкоголя и прогрессирование до фиброза печени происходит у них с большей вероятностью, чем у мужчин. Такая гендерно-специфическая восприимчивость к гепатотоксичности алкоголя объясняется тем, что у женщин более низкие уровни алкогольдегидрогеназы в желудке, что приводит к замедлению метаболизма алкоголя при первичном прохождении через печень (пресистемной элиминации), и более высокая проницаемость кишечника, вызывающая более высокие уровни эндотоксина после приема алкоголя, что, в свою очередь, приводит к более агрессивному окислительному стрессу и воспалению. Кроме того, у женщин наблюдается большее содержание жира в организме, что приводит к меньшему объему распределения алкоголя, так как этиловый спирт обладает слабой липидорастворимостью, таким образом, концентрация в крови и тканях у женщин выше [2].

Важно понимать, что АБП представляет собой спектр патологии печени, которая начинается с жировых изменений печени, отмечаемых почти у всех сильно пьющих алкоголь и, как правило, протекающих бессимптомно. У 20–40 % алкоголиков развивается фиброз, у 10–20 % в конечном итоге развивается цирроз, а у 1–2 % больных циррозом ежегодно диагностируется гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). В то время как жировая дистрофия печени обычно обратима после прекращения употребления алкоголя, другие формы АБП имеют тенденцию прогрессировать несмотря на воздержание. Алкогольный гепатит представляет собой особо выраженное клиническое заболевание, характеризующееся быстрой печеночной декомпенсацией и в своей тяжелой форме приводящее к смерти до 50 % пациентов.

Алкоголь является основной причиной цирроза печени и его последующих осложнений, включая портальную гипертензию, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, варикозное кровотечение, печеночную энцефалопатию и гепаторенальный синдром [3].

Вредное употребление алкоголя соответствует характеру потребления, который может нанести

физический или психический вред. Алкогольная зависимость определяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как совокупность поведенческих, когнитивных и физиологических явлений, которые развиваются после употребления алкоголя. Обычно она включает в себя сильное желание употреблять алкоголь, трудности с контролем его употребления, постоянное употребление, несмотря на вредные последствия, более высокий приоритет, отдаваемый употреблению алкоголя, чем другим видам деятельности, повышенную толерантность, а иногда и физиологическое состояние отмены [4, 5].

Диагноз АБП основывается на анамнезе значительного употребления алкоголя, клинических особенностях, отклонениях лабораторных показателей и исключении других причин заболевания печени [6].

Для формулировки диагноза АБП в соответствии с МКБ-10 в клинической практике используют следующие коды:

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз].

K70.1 Алкогольный гепатит.

K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени.

K70.3 Алкогольный цирроз печени.

K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность.

K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

Для суждения о порциях употребления алкогольных напитков принято использовать понятие «стандартная единица алкоголя». В Республике Беларусь, как и в других странах Европейского региона ВОЗ, за единицу алкоголя принимают 10 г (12,7 мл) этилового спирта [7], что эквивалентно примерно 320 мл пива (5 %), 100 мл вина (12–13 %) или 45–50 мл крепкого алкоголя (40–45 %) [8]. Количество алкоголя в крови рассчитывают с помощью формулы Widmark: $\text{об\%} \times 0,8 =$ количество чистого этанола в граммах на 100 мл напитка. Заболевание, связанное с употреблением алкоголя, определяется как потребление более трех стандартных напитков в день у мужчин и более двух напитков в день у женщин или как пьянство — более пяти стандартных напитков у мужчин и более четырех напитков у женщин [9] в течение двух часов, что подразумевает развитие проблем со здоровьем, связанных с алкоголем в большей степени [10, 11].

Существует ряд опросников для пациентов, злоупотребляющих алкоголем (AUDIT и CAGE). Шкала AUDIT разработана ВОЗ в 1982 г. [12, 13], состоит из десяти вопросов с определенной системой оценки (рисунок 1) [14]. Интерпретация результатов: 8–15 баллов — пациенту следует уменьшить количество потребляемого спиртного;

16–19 баллов — употребление алкоголя наносит вред, целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество выпиваемого спиртного; 20 баллов и более — вероятно алкогольная зависимость.

Вопросы	Количество баллов				
	0	1	2	3	4
1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда	Раз в месяц или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще
2. Сколько алкогольных напитков Вы употребляете в обычный день, когда вы пьете?	1 или 2	3 или 4	5 или 6	7 или 9	10 или больше
3. Как часто Вы выпиваете 5 или более стандартных доз алкогольных напитков за один раз?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
4. Как часто за последний год Вы не могли остановиться после того, как начали употреблять алкоголь?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
5. Как часто за последний год Вы не смогли сделать того, что было запланировано, по причине употребления алкоголя?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
6. Как часто за последний год Вам было нужно выпить с утра, чтобы прийти в себя после того, как Вы накануне употребляли алкоголь?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
7. Как часто за последний год Вы чувствовали вину или раскаяние после употребления алкоголя?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить то, что было накануне, по причине употребления алкоголя?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
9. Получали ли Вы или кто-то другой травмы в результате того, что Вы употребили алкоголь?	Нет	Да, но не за последний год		Да, за последний год	
10. Был ли кто-нибудь из ваших родственников, друзей, врачей, или других работников здравоохранения обеспокоен тем, что Вы употребляли алкоголь, или предлагал вам «завязать»?	Нет	Да, но не за последний год		Да, за последний год	

Результат, равный 8 баллам у мужчин и 7 баллам у женщин, говорит о вероятном злоупотреблении алкоголем. Результат 13 баллов и выше указывает на серьезный риск или наличие зависимости

Рисунок 1. Анкета AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test)
Figure 1. AUDIT Questionnaire (Alcohol Use Disorders Inventory Test)

Анкета CAGE — один из хорошо апробированных и информативных тестов в мире (рисунок 2). Два или более из четырех возможных вопросов с положительным вариантом ответа «да» указывают на то, что присутствует состояние, угрожающее здоровью в результате употребления алкоголя [15]. Английская версия опросника CAGE дает

возможность понять происхождение аббревиатуры: 1. Have you ever felt you needed to **C**ut down on your drinking? 2. Have people **A**nnoyed you by criticizing your drinking? 3. Have you ever felt **G**uilty about drinking? 4. Have you ever felt you needed a drink first thing in the morning (**E**ye-opener) to steady your nerves or to get rid of a hangover?

C	Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?
A	Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют употребление Вами спиртных напитков?
G	Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя?
E	Употребляете ли Вы алкоголь по утрам для устранения похмелья?
Положительные ответы на 2 и более вопросов указывают на скрытое пристрастие к алкоголю	

Рисунок 2. Анкета CAGE
Figure 2. CAGE questionnaire

Если у пациента есть признаки гепатоцеллюлярного повреждения, о чем свидетельствует повышенный уровень сывороточных трансаминаз, то ему следует пройти скрининг на хронический вирусный гепатит В и С с измерением количества поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), антител к сердцевинному антигену вируса гепатита В класса IgG (anti-HBc IgG), антител к гепатиту С (anti-HCV). Кроме этого пациенту также следует исключить аутоиммунный гепатит с определением количества антиядерных антител, антител к гладким мышцам и определением количества IgG и гамма-глобулинов. Гемохроматоз необходимо исключать при повышении уровней сывороточного железа, ферритина и индекса насыщения трансферрина железом. Дефицит α -1 антитрипсина можно исключить по количественному измерению α -1 антитрипсина, а болезнь Вильсона - Коновалова следует исключить при пониженном уровне церулоплазмينا в сыворотке крови и повышенной экскреции меди в суточной моче [16].

Кроме показателей в биохимическом анализе крови важными также являются показатели общего анализа крови (ОАК). В ОАК может быть выявлена тромбоцитопения, макроцитарная анемия, лимфопения, повышенная скорость оседания эритроцитов и повышенное международное нормализованное отношение (МНО) [17]. Макроцитоз свидетельствует о хроническом заболевании, но он может не всегда присутствовать в ОАК и играет не главную роль, как, например, повышенное отложение липидов в мембранах эритроцитов. У людей, употребляющих алкоголь, имеется склонность к снижению тромбоцитов в ОАК, но при лечении их в стационарных условиях уровень тромбоцитов может нормализоваться через 1–3 неделю. Также вследствие длительного употребления алкоголя можно увидеть изменения в сторону повышения сывороточного ферритина и уратов, часто повышаются ЛПВП [18]. Кроме этого в ответ на плохую синтетическую функцию печени в биохимическом анализе крови отмечается низкий уровень сывороточного альбумина, хотя был отмечен интересный факт, что человек, длительно употребляющий алкоголь, но в анамнезе не имеющий заболеваний печени, связанных с алкоголем, может иметь повышенный уровень сывороточного альбумина. У пациентов, длительно принимающих алкоголь, повышается МНО и снижается ПТИ как результат ухудшения синтетической функции печени.

Пациенты с АБП часто демонстрируют признаки перегрузки железом, о чем свидетельствуют повышенные показатели сывороточного железа (насыщение трансферрина железом), ферритина и концентрация железа в печени.

Почти у 30 % пациентов с АБП увеличены запасы железа в печени [19], а насыщение трансферрина железом сыворотки в некоторых случаях может приближаться или даже превышать 60 %. Но тут нужно четко дифференцировать АБП от наследственного заболевания — гемохроматоза печени, которое может быть выявлено при мутации гена HFE.

Наиболее изучаемыми биохимическими маркерами АБП являются сывороточная ГГТП, АСТ, АЛТ, средний объем эритроцитов (MCV) и трансферрин с дефицитом углеводов (CDT) [20]. Отношение АСТ к АЛТ более двух в значительной степени указывает на АБП. У большинства пациентов без АБП соотношение АСТ и АЛТ ниже единицы. Также специфическим маркером является повышение уровня IgA. Повышенное соотношение IgA к IgG в значительной степени указывает на АБП [21].

Важной концепцией в лечении алкогольного гепатита является оценка тяжести заболевания. Для этой цели было разработано несколько систем оценки, которые демонстрируют корреляцию с клиническими исходами этих пациентов. К ним относятся дискриминантная функция — индекс Мэддрей, оценка модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), оценка алкогольного гепатита Глазго (GAHS).

Индекс Мэддрей (Maddrey score) представляет собой дискриминантную функцию (DF):

$$DF = 4,6 \times (\text{ПВ больного} - \text{ПВ контроля}) + \text{СБ},$$

где ПВ — протромбиновое время (с);

СБ — уровень сывороточного билирубина (мг/дл).

Индекс Мэддрей ≥ 32 указывает на тяжелый алкогольный гепатит [22], при котором к лечению следует добавить группу глюкокортикостероидов.

Показатели шкалы Глазго (GAHS) оцениваются в 1-й или 7-й день госпитализации. Оценка более 8 баллов говорит о возможном летальном исходе в ближайшее время.

Система MELD — модель терминальной стадии болезни печени для определения риска летального исхода в 90-дневный срок, ранее разработанная для больных, нуждающихся в трансплантации печени:

$$\text{MELD} = 11,2 \times \ln(\text{МНО}) + 9,57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43,$$

где \ln — натуральный логарифм.

Таблица 1. Оценка тяжести алкогольного гепатита по шкале Глазго
Table 1. Assessment of the severity of alcoholic hepatitis according to the Glasgow scale

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, годы	< 50	≥ 50	—
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	< 15	≥ 15	—
Мочевина, ммоль/л	< 5	≥ 5	—
МНО	< 1,5	1,5–2,0	> 2
Билирубин, мкмоль/л	< 125	125–250	> 250

Неблагоприятный прогноз для жизни ассоциирован со значением индекса MELD > 18 [23].

Чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени.

Таблица 2. Интерпретация шкалы MELD
Table 2. Interpretation of the MELD scale

Индекс MELD, баллы	Период, мес.	Выживаемость, %
10	3	74
	6	66
	12	59
20	3	52
	6	40
	12	30
30	3	11
	6	5
	12	2

Фиброз является одним из основных прогностических факторов, и поскольку биопсия — очень сложный инвазивный метод диагностики, были разработаны неинвазивные методы оценки фиброза печени при АБП [24]. В частности, такими альтернативами являются коммерчески доступные сывороточные биомаркеры, такие как Fibrotest (ФиброТест®), Fibrometer (Фиброметр®) и др.

ФиброТест® — сывороточный биомаркер фиброза, который включает следующие параметры: уровни α2-макроглобулина, гаптоглобина, ГГТП, аполинопротеина (АроА1) и билирубина, а также пол и возраст пациента. Фиброметр® — сывороточный маркер фиброза, который включает протромбиновое время, уровни α2-макроглобулина и гиалуроновой кислоты, возраст пациента, его диагностическая точность при АБП подобна таковой ФиброТеста®. Нерасcore® — сывороточный маркер фиброза, который включает уровни билирубина, ГГТП, гиалуроновой кислоты, α2-макроглобулина, возраст и пол пациента.

Другим неинвазивным подходом является использование транзиентной эластографии (ТЭ) [25], которая оценивает жесткость печени. Изме-

рение жесткости печени тесно коррелирует со степенью фиброза и используется для исключения выраженного фиброза или цирроза. ТЭ лучше выявляет цирротические изменения печени, менее информативна при фиброзе, и поэтому ее скорее используют с целью исключения цирроза (прогностическая ценность отрицательного результата более 90 %). Информативность показателей, полученных при эластометрии, сопоставима с морфологической стадией фиброза печени (по шкале METAVIR, с чувствительностью и специфичностью в определении стадий: ≥ F2 – 97,1 %, 77,4 %; ≥ F3 – 88,3 %, 92,5 %; F4 – 95,6 %, 89,1 %) [25]. Одним из последних методов диагностики фиброза является магнитно-резонансная эластография (МРЭ) [26]. Аппарат использует звуковые волны низкой частоты в сочетании с магнитным резонансом, который включает в себя комбинацию магнитных полей и радиоволн для получения диагностических изображений.

Также немаловажным инструментальным исследованием является УЗИ органов брюшной полости (ОБП), МРТ и КТ ОБП. УЗИ ОБП характеризуется наименьшей чувствительностью по сравнению с КТ и МРТ.

При изучении АБП важно уделить внимание генетическим маркерам. Одним из таких маркеров является генетический вариант I148M в гене-3, содержащим пататин-подобный домен фосфолипазы (PNPLA 3) rs738409, который может указывать на связь с АБП [27]. Существуют различные аллели гена PNPLA 3, но важно отметить, что у людей, принимающих алкоголь, с генотипом PNPLA3 rs738409-G (56 % GG-гомозигот ($p < 0,001$)) и TM6SF2 rs58542926-T (100 % у TT-гомозигот ($p = 0,001$)) наблюдались более высокие стадии фиброза [16]. Интересен тот факт, что эти гены являются не просто маркером заболевания, но и влияют на прогрессирование алкогольной болезни печени и также способствуют переходу заболевания печени в ГЦК. О других генах имеются неоднозначные данные. Такие гены, как ADH, ALDH, Cytochrome P450 (CYP2E1), могут быть обнаружены при АБП [29, 30].

Заключение

Алкогольная болезнь печени сложна в постановке диагноза, который может быть установлен сочетанием клинических и лабораторных данных, а также при выявлении из анамнеза жизни количества и продолжительности употребления алкоголя. Клинические проявления могут быть минимальными или отсутствовать при ранней АБП, характеризующейся только стеатозом печени, тогда как при циррозе будут наблюдаться типичные лабораторные признаки печеночно-клеточной недостаточности, признаки портальной гипертензии. Немаловажную роль в развитии и прогрессирования АБП играют и генетические факторы, которые еще требуют дальнейшего изучения. Таким образом, из-за множества недостатков используемых в настоящее время биомаркеров потребления алкоголя ни один из них не получил достаточно широкого распространения и поиск идеальных биомаркеров, позволяющих проводить более точный, более надежный и более расширенный мониторинг алкогольного статуса пациентов, продолжается.

Список литературы / References

1. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018 Feb;113(2):175-194. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469>
2. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug 16;4(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>
3. Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res*. 2017;38(2):147-161.
4. Medvedev A.S. Monitoring of situation and social damage connected with alcohol: methodical guide. Minsk: Kovcheg; 2013. 222 p. (in Russ.).
5. Di Sarno R, Brigida A, Caprio GG, Ciardiello D, Dallio M, Sangineto M, et al. Critical review on the use and abuse of alcohol. When the dose makes the difference. *Minerva Med*. 2020 Aug;111(4):344-353.
6. Holleck JL, Merchant N, Gunderson CG. Symptom-Triggered Therapy for Alcohol Withdrawal Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med*. 2019 Jun;34(6):1018-1024.
7. Гришенкова Л.Н. Биомаркеры злоупотребления алкоголем: роль в диагностике и ретроспективной оценке хронической алкогольной интоксикации. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2021;10(2):217-245.
8. Grishenkova LN. Biomarkers of alcohol abuse: a role in the diagnosis and retrospective evaluation of chronic alcohol intoxication. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2021;10(2):217-245. (in Russ.).
8. Walsh K, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2000;76:280-286.
9. Sand J, Välikoski A, Nordback I. Alcohol consumption in the country and hospitalizations for acute alcohol pancreatitis and liver cirrhosis during a 20-year period. *Alcohol Alcohol*. 2009 May-Jun;44(3):321-325. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn121>
10. Раздовский Ю.Е., Немцов А.В. Вклад алкоголя в гендерные различия уровня общей смертности в России и Беларуси. *Вопросы наркологии*. 2020;(6):60-69.
11. Альшулер В.Б. Алкоголизм. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 264 с.
12. Higgins-Biddle JC, Babor TF. A review of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT-C, and USAUDIT for screening in the United States: Past issues and future directions. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(6):578-586. DOI: <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1456545>
13. MacKenzie DM, Langa A, Brown TM. Identifying hazardous or harmful alcohol use in medical admissions: a comparison of AUDIT, CAGE and brief MAST. *Alcohol and Alcoholism*. 1996;31(6):591-599.
14. Delaney KE, et al. Inconsistencies between alcohol screening results based on AUDIT-C scores and reported drinking on the AUDIT-C questions: prevalence in two US national samples. *Addict Sci Clin Pract*. 2014; 9(2):110-114. DOI: <https://doi.org/10.1186/1940-0640-9-2>
15. Zamora-Rodríguez FJ, Tolosa-Gutiérrez L, Sánchez-Autet M, Arranz B, González-Martínez I, Benítez-Vega C, et al. Detection of alcohol use disorders using the camouflaged CAGE questionnaire in three population groups. *Adicciones*. 2021 Mar 31;33(2):121-136. DOI: <https://doi.org/10.20882/adicciones.1287>
16. Israelsen M, Juel HB, Detlefsen S, Madsen BS, Rasmussen DN, et al. Metabolic and genetic risk factors are the strongest predictors of severity of alcohol-related liver fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(8):1784-1794.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.038>
17. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 13;326(2):165-176. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7683>
18. Liu SY, Tsai IT, Hsu YC. Alcohol-Related Liver Disease: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021 May 13;22(10):5170. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22105170>

19. Rehm J. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2011;34(2):135-143.
20. Пронько П.С. Биомаркеры в диагностике алкоголизма. *Ведущая национальная академия наук*. 2009;(2):103-116.
- Pronko PS. Biomarkers in the diagnosis of alcoholism. *The lead the national academy of sciences*. 2009;(2):103-116. (in Russ.).
21. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 2;20(11):2712. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>
22. Amieva-Balmori M, Mejia-Loza SM, Ramos-González R, Zamarripa-Dorsey F, García-Ruiz E, Pérez Y López N, et al. Model for end-stage liver disease-Na score or Maddrey discrimination function index, which score is best? *World J Hepatol*. 2015 Aug 18;7(17):2119-2126. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i17.2119>
23. W. Dunn LH, Jamil LS, Brown RH, Wiesner WR, Kim KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:353-358.
24. Hyun J, Han J, Lee C, Yoon M, Jung Y. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *Int J Mol Sci*. 2021 May 27;22(11):5717. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115717>
25. Cai C, Song X, Chen X, Zhou W, Jin Q, Chen S, Ji F. Transient Elastography in Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan 20; 2021:8859338. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8859338>
26. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65(5):1006-1016.
27. Nguyen-Khac E, Houchi H, Dreher ML, et al. Is PNPLA3 polymorphism involved in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2011;54:976A.
28. Schwantes-An TH, Darlay R, Mathurin P, Masson S, Liangpunsakul S, Mueller S, et al. Genome-wide Association Study and Meta-analysis on Alcohol-Associated Liver Cirrhosis Identifies Genetic Risk Factors. *Hepatology*. 2021 May;73(5):1920-1931. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31535>
29. Barrio P, Wurst FM, Gual A. New Alcohol Biomarkers. New challenges. *Alcohol Alcohol*. 2018 Nov 1;53(6):762-763. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg064>
30. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut*. 2012;61:150-159.

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

e-mail: 70bssr@tut.by

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

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

e-mail: elena.mikhailova@tut.by

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

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

e-mail: 70bssr@tut.by

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

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

e-mail: elena.mikhailova@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Першенкова Ольга Сергеевна

e-mail: 70bssr@tut.by

Olga S. Pershenkova

e-mail: 70bssr@tut.by

Поступила в редакцию / Received 23.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 28.03.2023

Принята к публикации / Revised 24.05.2023



Неoadъювантная полихимиотерапия в комплексном лечении рака желудка

А. П. Дятлов^{1,2}, И. В. Михайлов¹, В. А. Кудряшов²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

Резюме

Цель исследования. Проанализировать и систематизировать данные о применении неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении рака желудка.

Материалы и методы. Изучены оригинальные публикации, содержащие информацию о применении неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении рака желудка, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

Результаты. Выделены наиболее важные аспекты, касающиеся применения неoadъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака желудка.

Заключение. Согласно имеющимся литературным данным, применение неoadъювантной химиотерапии может послужить важным фактором предупреждения прогрессирования опухолевого процесса за счет воздействия на невыявленные микрометастазы, однако многие аспекты в научных публикациях освещены недостаточно. Поэтому изучение применения неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении рака желудка, включающем лимфодиссекцию в объеме D2, является в настоящее время весьма актуальным.

Ключевые слова: рак желудка, неoadъювантная полихимиотерапия, адъювантная полихимиотерапия, лимфодиссекция

Вклад авторов: Дятлов А.П.: концепция и дизайн исследования, поиск и обзор публикаций по теме статьи, обсуждение полученных данных, проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Михайлов И.В.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Кудряшов В.А.: проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дятлов А.П., Михайлов И.В., Кудряшов В.А. Неoadъювантная полихимиотерапия в комплексном лечении рака желудка. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):14–21. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-02>

Neoadjuvant polychemotherapy in the complex treatment of gastric cancer

Alexandr P. Dyatlov^{1,2}, Igor V. Mikhailov¹, Vadzim A. Kudrashou²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze and systematize data on the use of neoadjuvant chemotherapy in the complex treatment of stomach cancer.

Materials and methods. The original publications containing information on the use of neoadjuvant chemotherapy in the complex treatment of gastric cancer deposited in the resources of PubMed and the information portal eLIBRARY.RU have been studied.

Results. The most important aspects concerning the use of neoadjuvant polychemotherapy in the complex treatment of gastric cancer have been outlined.

Conclusion. According to the available literature data, the use of neoadjuvant chemotherapy can serve as an important factor in preventing the progression of the tumor process due to the impact on undetected micrometastases, but many aspects are not covered sufficiently in scientific publications. Therefore, the study of neoadjuvant chemotherapy in the complex treatment of gastric cancer, including D2 lymphodissection, is currently very relevant.

Keywords: stomach cancer, neoadjuvant polychemotherapy, adjuvant polychemotherapy, lymphadenectomy

Author contributions. Dyatlov A. P.: the concept and design of the study, search and review of publications on the topic of the article, discussion of the data obtained, verification of critical content, editing, approval of the manuscript for printing; Mikhailov I. V.: the concept and design of the study, verification of critical content, editing, approval of the manuscript for printing; Kudrashov V. A.: verification of critical content, editing, approval of the manuscript for printing.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Dyatlov AP, Mikhailov IV, Kudrashov VA. Neoadjuvant polychemotherapy in the complex treatment of gastric cancer. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):14–21. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-02>

Введение

Рак желудка (РЖ) является одной из самых актуальных проблем современной онкологии. В последние десятилетия в мире показатели заболеваемости раком желудка остаются стабильно высокими. В постсоветских странах, в том числе и в Республике Беларусь, наблюдается некоторое снижение заболеваемости, однако данная нозология остается одной из наиболее распространенных [1]. Эффективность ранней диагностики по-прежнему остается низкой: РЖ I стадии диагностируется у 8–10 % пациентов, местно-распространенный (II–III стадии) — у 45–47 %, диссеминированный — в 40–45 % впервые выявленных случаев. Объяснить данную проблему можно отсутствием программы скрининга РЖ, а также спецификой клинической картины данного заболевания (РЖ на ранних стадиях часто протекает бессимптомно). Поздняя выявляемость РЖ в конечном итоге негативно сказывается и на результатах лечения [2].

Активное внедрение современных хирургических технологий с расширенной перигастральной лимфаденэктомией привело к определенному улучшению отдаленных результатов лечения пациентов с резектабельным РЖ. По данным ведущих зарубежных клиник [2], прежде всего японских [3], а также отечественных лечебных учреждений [4], в которых накоплен наибольший опыт радикальных операций с лимфаденэктомией D2, 5-летняя выживаемость пациентов с РЖ без учета стадии достигает 56,3–65,1 %. Однако следует отметить тот факт, что эти показатели существенно снижаются у пациентов с местно-распространенным РЖ, особенно при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов (РЛУ), и составляют 24–36 % [2, 3]. Таким образом, открытым остается вопрос пересмотра подходов к лечению РЖ. Очевидна необходимость разработки дополнительных терапевтических методов воздействия, точкой приложения которых будут являться невыявленные метастазы, что в конечном итоге предполагает предупреждение диссеминации опухолевого процесса. Потенциально перспективным направлением является изучение применения неoadъювантных

режимов химиотерапии в комплексном лечении местно-распространенного РЖ [2, 4].

Цель исследования

Проанализировать и систематизировать данные о применении неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении РЖ.

Материалы и методы

Изучены оригинальные публикации, содержащие информацию о применении неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении РЖ, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

Результаты и обсуждение

В мировой литературе на данный момент присутствует множество исследований, посвященных тем или иным методам лечения РЖ, их комбинации, а также оценке эффективности данных методов. Однако подходы к лечению данного заболевания отличаются в разных странах [1–6]. На данный момент имеется множество дискуссий по вопросу применения неoadъювантной химиотерапии (НХТ) в комплексном лечении РЖ [1–3]. В частности, открытыми остаются следующие вопросы: целесообразно ли вообще применять неoadъювантную/периоперационную химиотерапию или отдавать предпочтение адъювантной химиотерапии (АХТ)? [2–3]. Какая схема химиотерапии (ХТ) более эффективна в этих режимах? Имеет ли смысл проводить длительно НХТ или лучше ограничить число курсов? [3–4].

Различия в подходах к лечению резектабельного РЖ на Западе (страны Западной Европы, США) и Востоке (Япония, Китай, Южная Корея)

В постсоветских странах, странах Восточной Азии на данный момент стандартом лечения резектабельного РЖ является хирургическое лечение на первом этапе с последующей адъювантной химиотерапией [4]. Во многих странах Западной Европы отдают предпочтение неoadъювантной химиотерапии. Преимущества и не-

достатки этих подходов активно обсуждаются, и выбор оптимального подхода к лечению резектабельного РЖ остается открытым [5].

Неоадьювантная химиотерапия потенциально приводит к уменьшению размеров новообразования и, следовательно, может увеличить шансы на выполнение радикальной операции. К другим преимуществам можно также отнести раннее воздействие на системные микрометастазы, лучшую местную доступность лекарственных средств в ткани желудка на дооперационном этапе, лучшую переносимость НХТ по сравнению с АХТ. В Западной Европе предоперационная НХТ была разработана для того, чтобы «уменьшить стадию» преимущественно нерезектабельных новообразований [5]. Внедрение НХТ в лечение местно-распространенного РЖ привело к многообещающим результатам. После знакового исследования Каннингема и его коллег (Cunningham et al., 2006; Ronellenfitsch et al., 2013) неоадьювантная/периоперационная ХТ считается стандартом лечения в Европе [5, 6].

Следует обратить внимание, что во многих странах Европы, а также в США допускается выполнение лимфодиссекции в объеме < D2 при проведении неоадьювантной/периоперационной ХТ в лечении РЖ, в отличие от стран Восточной Азии (Япония, Южная Корея), где выполнение лимфодиссекции в объеме < D2 недопустимо. Однако в странах Восточной Азии отдают предпочтение проведению химиотерапии в адьювантном режиме [6]. Уменьшение объема лимфодиссекции при выполнении радикальной операции западные исследователи объясняют эффективностью проведения неоадьювантной/периоперационной ХТ. В итальянском исследовании 2018 г. указывается на отсутствие улучшения показателей общей выживаемости при выполнении D2-лимфодиссекции пациентам с раком желудка, которым на первом этапе лечения проводилась НХТ [7]. Также считается, что расширение объема лимфодиссекции приводит к увеличению числа осложнений. Два крупных европейских рандомизированных исследования (the Dutch Gastric Cancer Trial; the UK Medical Research Council) [8] показали, что стандартное использование диссекции D2, которая является технически более сложной процедурой, не улучшило показатели общей выживаемости пациентов по сравнению с применением лимфодиссекции D1. Однако позже, при анализе данных работ, некоторые авторы указывали на то, что большее число осложнений и более высокая смертность в группе D2-диссекции связана с недостаточной подготовкой хирургов к выполнению данного объема лимфодиссекции, а также с большим удельным весом комбинированных операций (резекция поджелу-

дочной железы, спленэктомия) в данной группе пациентов по сравнению с группой D1 [8].

Тайваньское рандомизированное исследование показало преимущество расширенной лимфодиссекции (D2+) при РЖ. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было зарегистрировано ни в одной из групп пациентов. Частота послеоперационных осложнений оказалась значительно выше после расширенной лимфодиссекции — 17,1 % против 7,3 % ($p = 0,012$) и, главным образом, была связана с формированием внутрибрюшных абсцессов и несостоятельностью швов анастомозов [3, 4].

Кроме того, как и ожидалось, при расширенной лимфодиссекции отмечены более высокая продолжительность операции и больший срок пребывания в больничной организации, а также большая интраоперационная кровопотеря и потребность в гемотрансфузиях. Общая 5-летняя выживаемость оказалась выше в группе больных с расширенной лимфодиссекцией, чем в группе пациентов с D1 — 59,5 % против 53,6 % соответственно [9].

В настоящее время увеличивается число исследований, указывающих на преимущество D2-лимфодиссекции по сравнению с D1 [10, 11]. Так, в индийском исследовании 2022 г. проводился анализ эффективности D2-лимфодиссекции по сравнению с D1. В исследование было включено 98 пациентов, из которых 46 перенесли резекцию желудка с лимфодиссекцией D1 и 52 пациента — резекцию желудка с лимфодиссекцией D2. Медиана общей выживаемости составила 26 месяцев в группе D2 и 19 месяцев в группе D1, не наблюдалось статистической разницы по количеству послеоперационных осложнений в группах [11].

Неоадьювантная/периоперационная химиотерапия в лечении РЖ

Как известно, неоадьювантная химиотерапия представляет собой применение химиопрепаратов при лечении злокачественных новообразований перед хирургическим вмешательством. Если такая химиотерапия дополняется применением химиопрепаратов и во время хирургического вмешательства, то она носит название периоперационной. В литературных источниках появляются описания зарубежных исследований о применении ХТ в неоадьювантном режиме, а также периоперационной ХТ. В ряде исследований в рамках 1–2-й фаз, а также единичных исследованиях 3-й фазы были продемонстрированы хорошая переносимость неоадьювантной терапии, отсутствие роста числа послеоперационных осложнений, возможность достижения выраженного лечебного патоморфоза, вплоть

до полной морфологической регрессии опухоли [12–16].

Так, в немецком мультицентровом рандомизированном исследовании проведено сравнение патоморфологической регрессии опухоли при применении периоперационной ХТ [16]. В исследовании были включены 300 пациентов с верифицированным РЖ и кардиоэзофагеальным раком T2-4N0-3M0, пролеченных в 28 клиниках Германии. Пациенты были рандомизированы по группам: в первой группе (152 пациента) проводилось 3 курса НХТ по схеме ECF/ECX (эпирубин, цисплатин, флуороурацил/эпирубин, цисплатин, капецитабин), затем выполнялась радикальная операция, а после проводилось еще 3 курса АХТ по этой же схеме; во второй группе (148 пациентов) проводилось 4 курса НХТ по схеме FLOT (флуороурацил, кальция фолиат, оксалиплатин, доцетаксел), после чего выполнялось хирургическое лечение, а затем еще 4 курса FLOT. Полностью НХТ завершили 92 % пациентов в группе ECF/ECX и 93 % — в группе FLOT (остальные пациенты не завершили полностью данный этап лечения из-за плохой переносимости, побочных реакций).

Однако только 81 % пациентов в первой группе подверглись оперативному вмешательству (во второй группе – 93 %), что связано с выявлением у части из них прогрессирования заболевания после НХТ на предоперационном этапе. Частота послеоперационных осложнений в группе FLOT была меньше: 25 % против 40 % в группе ECF/ECX ($p < 0,05$). В структуре осложнений преобладали гнойно-септические. Так, частота несостоятельности анастомозов в группе FLOT составила 8 (7 %) против 12 (11 %) в группе ECF/ECX. Полная опухолевая регрессия достигнута у 6 % пациентов первой группы и у 16 % пациентов второй группы. Начали АХТ 50 % пациентов первой группы и 61 % пациентов второй группы. Авторы объясняют это выявлением факта прогрессирования интраоперационно, а также наличием послеоперационных осложнений, не позволяющих продолжить лечение по запланированной программе. В итоге все этапы лечения прошли только 34 % пациентов группы ECF/ECX и 47 % пациентов в группе FLOT [16]. В рамках 2-й и 3-й фазы данного рандомизированного исследования оценивали показатели общей и безрецидивной выживаемости при проведении периоперационной ХТ [17]. Так, медиана общей выживаемости в группе FLOT была выше по сравнению с группой ECF/ECX: 50 месяцев и 35 месяцев соответственно. Также отмечается увеличение почти в 2 раза медианы безрецидивной выживаемости: 30 месяцев в группе FLOT и 18 месяцев в группе ECF/ECX. Авторы отмечают,

что через 2 года наблюдения у 64 % пациентов группы ECF/ECX наблюдалось прогрессирование заболевания, рецидив или смерть, в группе FLOT этот показатель составил 54 %. Анализируя приведенные в исследовании данные, можно сделать вывод о преобладающей эффективности схемы FLOT над ECF/ECX. Однако следует обратить внимание на некоторые моменты. Во-первых, в исследования были включены пациенты не только с РЖ, но и с гастроэзофагеальным раком. Распределение пациентов в группах было не совсем равномерным: 43 % пациентов с РЖ в первой группе и 52 % во второй группе. Из этого следует, что доля тех или иных оперативных вмешательств и объем лимфодиссекции при выполнении операции были различны в группах, что подтверждается приведенными в исследовании данными. Во-вторых, доли выполненных R0 операций в группах существенно отличались: 74 % — в первой группе и 85 % — во второй группе. В третьих, продолжительность проведения ХТ по времени в обеих группах была одинаковой, но количество курсов было различным: 3 курса неoadъювантной и 3 курса адъювантной ХТ по схеме ECF/ECX против 4 курсов неoadъювантной и 4 курсов адъювантной ХТ по схеме FLOT. Учитывая эти факты, нельзя однозначно утверждать о большей эффективности схемы FLOT по сравнению с ECF/ECX в комплексном лечении РЖ.

В настоящее время схема FLOT рекомендована ассоциацией Российского общества клинической онкологии RUSSCO (2019) для проведения НХТ при комплексном лечении РЖ [18]. Согласно рекомендациям, показаниями к применению данной схемы являются опухоли с клинически определяемой степенью распространенности T > 1 или с поражением регионарных лимфоузлов. Наиболее часто используется программа «4 + операция + 4», когда проводят 4 курса химиотерапии FLOT в предоперационном режиме, затем после перерыва длительностью 4–6 нед. выполняется хирургический этап лечения и через 8–12 нед. после операции дополнительно проводят еще 4 курса химиотерапии в аналогичном режиме (вне зависимости от лечебного патоморфоза опухоли). Некоторые авторы указывают на плохую переносимость адъювантного этапа периоперационной ХТ, а также невозможность оценки его непосредственной эффективности. Поэтому остро обсуждается вопрос о переносе всего объема химиотерапии при резектабельном РЖ на предоперационный этап, получивший название «тотальная неoadъювантная химиотерапия», по аналогии с режимами комбинированного лечения, которые в настоящее время широко применяются в реальной клинической практике у пациентов с раком прямой кишки

и поджелудочной железы [18, 19]. В российском исследовании проводилось изучение эффективности неоадьювантной ХТ по схеме FLOT в комплексном лечении резектабельного РЖ [19]. В исследование было включено 25 пациентов с верифицированным РЖ II–III стадий заболевания. По локализации преобладали пациенты с раком тела желудка и антрального отдела желудка, 24 % пациентов были с субтотальным поражением. Всем пациентам на предоперационном этапе проводились курсы НХТ по схеме FLOT. Интервал между курсами составлял 14 дней. Операция выполнялась через 4–8 нед. после завершения химиотерапии. По данным исследования, проведение 8 курсов НАХТ по схеме FLOT не сопровождалось тяжелыми нежелательными явлениями, ожидаемо преобладали эметогенные и гематологические (лейкопения) реакции I–II степени, которые купировались назначением стандартной симптоматической терапии. При проведении НХТ в указанном режиме не зафиксировано летальных исходов и значимых интра- и послеоперационных осложнений (III степени и выше по шкале Clavien – Dindo). Лечебный патоморфоз опухоли зафиксирован у 84 % пациентов [19].

В последние годы появляются данные о применении при лечении РЖ схем ХТ, которые обычно активно используются для лечения колоректального рака. Так, например, схема FOLFIRI, по данным некоторых источников, может быть использована при лечении метастатического РЖ в качестве 2-й и 3-й линии химиотерапии [20–22]. Данные исследований указывают на удовлетворительную переносимость и степень ответа на лечение. Использование данной схемы ХТ в неоадьювантном режиме при комплексном лечении РЖ изучено недостаточно. Однако, по имеющимся данным, этот вариант лечения показывает многообещающие результаты с точки зрения частоты ответа, общей выживаемости и переносимости [22–23]. Так, был описан случай лечения пациента с распространенным РЖ с использованием схемы FOLFIRI, что позволило перевести опухолевый процесс в операбельный и выполнить пациенту радикальную операцию. По данным литературного источника, пациенту 54 лет с верифицированной аденокарциномой антрального отдела желудка и клиникой стеноза планировалось на первом этапе лечения выполнить резекцию желудка. Во время операции была выявлена инвазия опухоли в головку поджелудочной железы, брыжейку поперечной ободочной кишки, а также метастазы в регионарные лимфатические узлы. Операция завершилась наложением обходного гастроэнтероанастомоза. В послеоперационном периоде пациенту провели 3 курса ХТ по схеме EOX (эпирубицин, оксали-

платин, капецитабин). На контрольном исследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде роста метастазов в лимфатических узлах, роста показателей онкомаркеров (РЭА, СА-19-9). В дальнейшем пациенту провели 4 курса ХТ по схеме FOLFIRI. При контрольном исследовании на компьютерной томографии отсутствовали признаки поражения регионарных лимфоузлов, а также инвазия опухоли в другие органы, отмечалось снижение показателей онкомаркеров до нормы. Пациенту была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией в объеме D2 [22]. Описанный клинический случай позволяет предположить достаточно высокую эффективность применения данной схемы ХТ в неоадьювантном режиме для лечения резектабельного РЖ.

Схема FOLFIRINOX также хорошо себя зарекомендовала в лечении КРР. Эффективность применения данной схемы в лечении РЖ требует детального изучения. Имеются сообщения о хороших результатах лечения диссеминированного РЖ с применением данной схемы ХТ [24]. В одно из исследований было включено 27 пациентов с диссеминированным раком желудка, которым в качестве первой линии ХТ использовалась схема FOLFIRINOX (иринотекан + оксалиплатин + лейковорин и 46-часовая инфузия 5-фторурацила). По данным авторов, объективный эффект был зафиксирован у 56,6 % пациентов, в том числе один случай полной регрессии опухоли; стабилизация болезни — у 34,8 % и прогрессирование — у 8,7 % пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования достигла 8,7 мес. Следует обратить внимание, что у двух пациентов на фоне лечения отмечена полная резорбция отдаленных метастазов по брюшине, что позволило выполнить им радикальную операцию. У одного из них наблюдалась полная регрессия первичной опухоли. Также было проведено сравнение с результатами применения трехкомпонентных режимов (DCF, ECF, EOX) и выявлено, что лечение по схеме FOLFIRINOX превосходит по частоте объективного эффекта и медиане выживаемости без прогрессирования болезни, характеризуясь при этом умеренным профилем токсичности [24]. На эффективность FOLFIRINOX в лечении диссеминированного РЖ указывается и в других зарубежных исследованиях [25–26].

В американском исследовании 2021 г. проводилось изучение эффективности НХТ по схеме FOLFIRINOX перед последующим химиолучевым и оперативным лечением пациентов с РЖ и кардиоэзофагеальным раком. В исследование было включено 25 пациентов с верифицированной аденокарциномой, которым на первом эта-

пе лечения проводилось 8 курсов FOLFIRIOX, спустя 4 недели после завершения химиотерапии проводилось химиолучевое лечение и через 4–6 недель после ее завершения выполнялось хирургическое лечение [27]. Из 25 пациентов, начавших лечение, у двух пациентов на фоне приема FOLFIRINOX развилось прогрессирующее заболевание. По данным авторов, отмечена удовлетворительная переносимость НХТ. Наиболее частым побочным эффектом была лейкопения без клинических проявлений (76 %). На втором этапе лечения 23 пациента, завершивших FOLFIRINOX, приступили к химиолучевой терапии. Один пациент умер во время химиолучевой терапии от тромбоэмболии легочной артерии. Остальным 22 пациентам, завершившим химиолучевую терапию, была проведена операция. Таким образом, 22 из 25 (88 %) включенных в исследование пациентов завершили ХТ по схеме FOLFIRINOX и химиолучевую терапию. Во время операции у двух из 22 пациентов были обнаружены интраоперационные метастазы, которые не были обнаружены на контрольных исследованиях (один пациент с диссеминатами по брюшине и один пациент с диссеминатами по брюшине и метастазами в печени). Таким образом, 20 пациентам (80 %) была выполнена радикальная операция. Однако авторы обращают внимание, что объем лимфодиссекции определялся оперирующим хирургом и варьировал (D1+ или D2). Показатель двухлетней выживаемости пациентов, прошедших все этапы лечения, составил 72 %. Однако оценить непосредственную эффективность FOLFIRINOX в неоадъювантном режиме при комплексном лечении РЖ в рамках данного исследования затруднительно по следующим причинам. Во-первых, в исследования включались пациенты с разными локализациями

первичной опухоли (40 % — с РЖ и 60 % — с кардиоэзофагеальным раком). Во-вторых, помимо НХТ перед операцией проводилась химиолучевая терапия. В-третьих, различались объемы лимфодиссекции при выполнении хирургического этапа лечения.

Заключение

Рак желудка является одной из самых актуальных проблем современной онкологии, так как в последние десятилетия в мире показатели заболеваемости РЖ остаются стабильно высокими. Частое бессимптомное проявление начальных стадий болезни, а также отсутствие программ скрининга данной патологии в большинстве стран ведет к тому, что выявляемость заболевания чаще происходит на поздних стадиях.

Согласно имеющимся литературным данным, применение НХТ может послужить важным фактором предупреждения прогрессирования опухолевого процесса за счет воздействия на невыявленные микрометастазы, однако многие аспекты в научных публикациях освещены недостаточно.

В результате анализа отечественных и зарубежных литературных данных можно сделать вывод, что подходы к лечению резектабельного РЖ различаются в разных странах. Так, в странах Восточной Азии и в постсоветских странах отдают предпочтение увеличению объема лимфодиссекции и АХТ, а во многих странах Западной Европы и США активно применяют различные схемы НХТ и, зачастую, щадящие объемы лимфодиссекции. Поэтому изучение применения НХТ в комплексном лечении РЖ, включающем лимфодиссекцию в объеме D2, является в настоящее время весьма актуальным.

Список литературы / References

1. Лядов В.К., Пардабекова О.А., Лядова М.А. Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы. *Современная онкология*. 2018;20(2):56-60. DOI: https://doi.org/10.26442/1815-1434_2018.2.56-60
- Lyadov VK, Pardabekova O A, Lyadova MA. Perioperative chemotherapy for stomach cancer: the state of the problem. *Modern oncology*. 2018;20(2):56-60. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.26442/1815-1434_2018.2.56-60
2. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Давыдов И.М., Волков М.Ю. Неоадъювантная химиотерапия при комбинированном лечении рака желудка. *Онкология*. 2014;3(6):13-18. DOI: <https://doi.org/10.17116/oncolog2014613-18>
- Afanasyev SG, Augustinovich AV, Davydov IM, Volkov MU. Neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment of gastric cancer. *Oncology*. 2014;3(6):13-18. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17116/oncolog2014613-18>
3. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(4):39-49. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70070-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70070-X)
4. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдирахимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. В: Тюляндин С.А., Моисеенко В.М., ред. Практическая онкология: избранные лекции. Санкт-Петербург; 2004. с. 473-483.
- Davydov MI, Ter-Ovanesov MD, Abdihakimov A N, Marchuk V A. Gastric cancer: what determines the standards of surgical treatment. In: Tyulyandin SA, Moiseenko V M, ed. Practical oncology: selected lectures. St. Petersburg; 2004. P. 473-483. (In Russ.).
5. Fujitani K. Overview of adjuvant and neoadjuvant therapy for resectable gastric cancer in the East. *Digestive surgery*. 2013;30(2):119-129. DOI: <https://doi.org/10.1159/000350877>
6. Schirren R, Reim D, Novotny AR. Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(1):39-48. DOI: <https://doi.org/10.1177/1758834014558839>
7. Reddavid R, Sofia S, Chiaro P, Colli F, Trapani R, Esposito L, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? *World journal of gastroenterology*. 2018;24(2):274-289. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i2.274>

8. Shigeyuki T, Atsushi T, Hirofumi M. Lymph Node Dissection in Curative Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer. *International Journal of Surgical Oncology*. 2011;748745. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/748745>
9. Карачун АМ, Беляев АМ, Синенченко ГИ, Пелипас ЮВ. Объем лимфодиссекции при раке желудка: общепринятый стандарт или предмет для дискуссий (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2011;47(5):70-78. Karachunam, Belyaeva M, Sinenchenko G I, Pelipas Yu V. The volume of lymph dissection in gastric cancer: a generally accepted standard or a subject for discussion (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2011;5(47):70-78. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/616.33-006.6:611.428J-089>
10. Lavy R, Hershkovitz Y, Chikman B, Shapira Z, Polukht N, Yarom N, et al. D1 versus D2 Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Israel Medical Association Journal*. 2015;17(12):735-738. [date of access 2023 May 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897973>
11. Younis M, Yousuf A, Ahmad SN, Vane A. Comparison of D2 versus D1 gastrectomy in Kashmiri patients in a tertiary care cancer centre. *International Surgery Journal*. 2022;9(3):552-558. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20220363>
12. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, GebSKI V, Miller D, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2252-2258. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5830-6>
13. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Pezzica E, Passalacqua R, Steccanella F, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(9):1607-1616. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.001>
14. Trip AK, Poppema BJ, van Berge Henegouwen MI, Siemerink E, Beukema JC, Verheij M, et al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol*. 2014;112(2):284-288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.05.003>
15. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Соколов П.В. и др. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование 2 фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(1):5-14. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14>
- Skoropad V Yu, Afanasyev S G, Gamayunov S V, Silantjeva NK, Aghababyan TA, Sokolov P V, et al. Multicenter randomized phase 2 clinical trial: neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(1):5-14. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14>
16. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(12):1697-1708. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9)
17. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
18. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Малихова О.А., Проценко С.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3S2):308-323. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323>
- Besova NS, Bolotina LV, Kalinin AE, Kononets PV, Melikhova OA, Protsenko SA, et al. Practical recommendations for the drug treatment of stomach cancer. *Malignant tumors*. 2019;9(3S2):308-323. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323>
19. Августиневич А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю., Костромичий Д.Н., Спирина Л.В. и др. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неoadъювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(1):11-19. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>
- Augustinovich AF, Afanasyev S G, Dobrodeev A Yu, Volkov MU, Kostromitsky DN, Spirina LV, et al. Immediate efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy for resectable stomach cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(1):11-19. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>
20. Erdem GU, Bozkaya Y, Ozdemir NY, Demirci NS, Yazici O, Zengin N. 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as a third-line chemotherapy treatment in metastatic gastric cancer, after failure of fluoropyrimidine, platinum, anthracycline, and taxane. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2016;18(2):170-177. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2017.2258>
21. Maugeri-Saccà M, Pizzuti L, Sergi D, Barba M, Belli F, Fattoruso S, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 Sep 17;32(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-67>
22. Nguyen HV, Nguyen HV, Nguyen LT, Pham NQ, Nguyen HX, Nguyen HX, et al. A Case of Advanced Gastric Cancer with FOLFIRI as a Preoperative Chemotherapy. *Case reports in oncological medicine*. 2019 Nov 29;1352173. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1352173>
23. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology*. 2008;19(8):1450-1457. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn166>
24. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А., Бондаренко Ю.В. Эффективность и токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX у больных диссеминированным раком желудка. Предварительные результаты. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;4(46):6-13. [дата обращения 2023 май 10]. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/f77/f7718c31025af1430c9a9127f5202e4a.pdf>
- Trusilova EV, Besova NS, Gorbunova VA, Bondarenko YuV. Efficacy and toxicity of FOLFIRINOX chemotherapy in patients with disseminated gastric cancer. Preliminary results. *Effective pharmacotherapy*. 2013;4(46):6-13. [date of access 2022 May 10]. Available from: <https://umedp.ru/upload/iblock/f77/f7718c31025af1430c9a9127f5202e4a.pdf> (In Russ.)
25. Cao W, Yang W, Lou G, Jiang J, Geng M, Xi W, et al. Phase II trial of infusion fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) as first-line treatment for advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2009;20(4):287-293. DOI: <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3283273509>
26. Lee J, Kang WK, Kwon JM, Oh SY, Lee HR, Kim HJ, et al. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2007;18(1):88-92. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl317>
27. Wo JY, Clark JW, Eyer CE, Mino-Kenudson M, Klempner SJ, Allen JN, et al. Results and Molecular Correlates from a Pilot Study of Neoadjuvant Induction FOLFIRINOX Followed by Chemoradiation and Surgery for Gastroesophageal Adenocarcinomas. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2021;27(23):6343-6353. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0331>

Информация об авторах / Information about authors

Дятлов Александр Петрович, ассистент кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; врач онколог-хирург онкологического абдоминального отделения, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4682-2045>

e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

Михайлов Игорь Викторович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>

e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

Кудряшов Вадим Андреевич, заведующий онкологическим абдоминальным отделением, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>

e-mail: vadimkudryashov@tut.by

Alexandr P. Dyatlov, Assistant at the Department of Oncology, Gomel State Medical University, Oncologist-Surgeon of the Oncologic Abdominal Department, Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Belarus.

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-4682-2045>

e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

Igor V. Mikhailov, PhD (Med), Head of the Department of Oncology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>

e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

Vadzim A. Kudrashov, Head of the Abdominal Oncology Department, Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>

e-mail: vadimkudryashov@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дятлов Александр Петрович

e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

Alexandr P. Dyatlov

e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 03.04.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 11.05.2023

Принята к публикации / Revised 24.05.2023



Определение уровня лептина и растворимого рецептора лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия

Ю. А. Лызикова¹, М. В. Смирнова²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

Резюме

Цель исследования. Оценить уровни лептина и растворимого рецептора лептина у пациентов с гиперпластическими процессами эндометрия.

Материалы и методы. В исследование включено 90 пациентов, из них 70 с гиперпластическими процессами эндометрия составили основную группу, 20 с морфологически нормальным эндометрием включены в группу сравнения. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определена концентрация лептина и растворимого рецептора лептина, изучены клинико-anamnestические характеристики заболевания.

Результаты. При сравнении уровня лептина в сыворотке крови не получено значимых различий между группами: в основной группе уровень гормона составил 6,01 (3,64; 7,50) нг/мл, в группе сравнения — 6,44 (3,55; 10,11) нг/мл ($z = 0,61$, $p = 0,54$). Уровень растворимого рецептора лептина у пациенток основной группы был значимо ниже и составил 8531 (5697; 15895) пг/мл, в группе сравнения — 16181 (10696; 20251) пг/мл ($z = 2,614$, $p = 0,008$).

Заключение. Для пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия характерно снижение уровня растворимого рецептора лептина, в то время как уровень лептина не имеет значимых различий по сравнению с аналогичным показателем у пациенток без патологии эндометрия. Выявленное состояние обуславливает дефект передачи сигнала от лептинового рецептора и снижение транспорта гормона, приводящее к нарушению биологического действия лептина. Установленный уровень растворимого рецептора лептина < 14769 пг/мл, в комплексе с ультразвуковым методом исследования, позволит повысить эффективность диагностических мероприятий по выявлению гиперпластических процессов эндометрия.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, лептин, растворимый рецептор лептина

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Научная работа выполнена за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить метод персонализированного лечения гиперпластических процессов эндометрия женщин», № госрегистрации 20201765 от 05.11.2020 г.

Для цитирования: Лызикова Ю.А., Смирнова М.В. Определение уровня лептина и растворимого рецептора лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):22–26. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-03>

Measurement of leptin and soluble leptin receptor levels in patients with endometrial hyperplastic processes

Yuliya A. Lyzikova¹, Maryna V. Smirnova²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

Abstract

Objective. To measure leptin and soluble leptin receptor levels in patients with endometrial hyperplastic processes.

Materials and methods. 90 patients were included in the study, 70 with hyperplastic endometrial processes made up the main group, 20 with morphologically normal endometrium were included in the comparison group. The concentration of leptin and the soluble leptin receptor in the blood serum was measured by the method of enzyme immunoassay, the clinical and anamnesic characteristics of the disease were studied.

Results. There were no significant differences between the groups when comparing serum leptin levels: in the study group, the hormone level was 6,01 (3,64;7,50) ng/ml, in the comparison group — 6,44 (3,55;10,11) ng/ml ($z = 0,61$, $p = 0,54$). The level of soluble leptin receptor was significantly lower in patients in the main group and was 8531 (5697; 15895) ng/ml, and 16181 (10696; 20251) ng/ml in the comparison group ($z = 2,614$, $p = 0,008$).

Conclusion. Patients with endometrial hyperplastic processes are characterized by a decreased level of the soluble leptin receptor, whereas a leptin level has no significant differences compared to those in patients without endometrial pathology. The identified condition causes a defect in the signal transmission from the leptin receptor and a decrease in the hormone transport, leading to a disruption of the biological action of leptin. The established level of soluble leptin receptor < 14769 pg/ml, in combination with ultrasound examination, will increase the efficiency of diagnostic measures to detect endometrial hyperplastic processes.

Keywords: *endometrial hyperplastic processes, leptin, soluble leptin receptor*

Author contributions. Lyzikova Yu.A.: research concept and design, statistical data processing, editing, data discussion, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Smirnova M.V. collecting material and creating a database, obtaining experimental data.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was sponsored by the Innovation Fund of the Gomel Regional Executive Committee within the framework of the project “To develop and implement a method of personalized treatment of endometrial hyperplastic processes in women”, state registration number 20201765 of 05.11.2020.

For citation: Lyzikova YuA, Smirnova MV. Determination of leptin and soluble leptin receptor levels in patients with endometrial hyperplastic processes. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):22–26. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-03>

Введение

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия обусловлена высокой частотой их встречаемости, особенно в пременопаузальном возрасте, возможностью рецидивирования и малигнизации [1]. Развитие заболевания связывают с ожирением и метаболическим синдромом, которые повышают риск развития нескольких типов рака, включая рак эндометрия [2, 3, 4, 5]. Точные механизмы, связывающие ожирение с патологией эндометрия, сложны и недостаточно изучены. Предыдущие попытки объяснить влияние ожирения на канцерогенез эндометрия были сосредоточены главным образом на повышенных уровнях циркулирующих в сыворотке эстрогенов и дефиците прогестерона [6]. В то же время установлено, что жировая ткань также является эндокринным органом, который вырабатывает и секретирует полипептидные гормоны, среди которых наиболее распространены лептин. Лептин положительно коррелирует с запасами жировой ткани и состоянием питания (передаванием) и играет важную роль в энергетическом балансе и контроле аппетита, при этом его концентрация в крови не является постоянной. Секреция лептина имеет пульсирующий характер сходно с тем, как это наблюдается при секреции гонадолиберина гипоталамическими нейронами [7]. Характер регуляторного влияния лептина зависит от концентрации адипокина: в низкой концентрации он оказывает стимулирующее воздействие — повышает активность ароматазы, увеличивая тем самым синтез эстрадиола, повышает продукцию прогестерона; в высоких

концентрациях лептин оказывает ингибирующее влияние — подавляет базальный синтез эстрадиола и прогестерона фолликулярными клетками [7].

При изучении экспрессии рецептора лептина в эндометрии у пациенток с патологией эндометрия установлено, что его влияние на пролиферацию и инвазию раковых клеток эндометрия прямо пропорционально количеству рецепторов в ткани. Установлено, что экспрессия рецептора лептина в эндометрии регулируется половыми гормонами. Отмечено, что метформин может проявлять противораковую активность в терапии пациенток с раком молочной железы и ожирением за счет снижения уровня циркулирующих эстрадиола, лептина и инсулина [8].

Определение в сыворотке крови рецептора лептина в комплексе с другими методами обеспечивает высокую диагностическую точность диагностики рака эндометрия и молочной железы [9, 10].

Таким образом, изучение уровня лептина и рецептора лептина в сыворотке крови пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия актуально и позволит определить значение гормональной активности жировой ткани в развитии патологии эндометрия и повысить эффективность диагностических мероприятий.

Цель исследования

Оценить уровни лептина и растворимого рецептора лептина у пациентов с гиперпластическими процессами эндометрия.

Материалы и методы

Выполнено проспективное обсервационное исследование, в которое включено 90 женщин в пременопаузальном периоде. Всем пациентам выполнено морфологическое исследование эндометрия. После получения результатов исследования в основную группу включено 70 женщин, у которых была выявлена патология эндометрия, 20 пациентов с гистологически нормальным эндометрием составили группу сравнения. Группы сопоставимы по возрасту: возраст пациентов основной группы составил 45,50 (43,00; 50,75) года, группы сравнения — 43,00 (37,00; 47,25) года ($z = 1,36$, $p = 0,21$).

При сравнении соматической патологии не выявлено значимых различий между группами, в исследование не включались пациенты со злокачественными опухолями половых органов и сахарным диабетом.

Всеми пациентами, участвовавшими в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие.

Полученный при раздельном диагностическом выскабливании материал в течение 48 часов фиксировали в 10 % растворе формалина забуференного по Лилли (рН 7,34). Затем проводилась гистологическая вырезка патологоанатомических препаратов и помещение их в гистологические кассеты. Проводка полученного материала выполнялась на тканевом процессоре Microm STP-120 («Thermo Scientific», Германия), проведенный материал заливали в парафиновые блоки. На роторном микротоме Microm HM 304 E («Thermo Scientific», Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм. Морфометрическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon Eclipse 50i, с использованием пакета морфометрических программ ImageJ («NIH», США).

Концентрацию лептина в плазме крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением микропланшетного фотометра «Sunrise Tecan» (Австрия), используя набор реагентов «Human Leptin (LEP) ELISA Kit» (производства Cloud-Clone Corp., США) согласно инструкции производителя (диапазон обнаружения — 0,156–10 нг/мл, чувствительность — 0,054 нг/мл). Концентрацию рецептора лептина в плазме крови пациентов определяли методом ИФА с применением микропланшетного фотометра «Sunrise Tecan» (Австрия), используя набор реагентов «Human LEPR (Leptin Receptor) ELISA Kit» (производства Elabscience, Китай) согласно инструкции производителя (диапазон обнаружения — 78,13–5000 пг/мл, чувствительность — 46,88 пг/мл).

Оценка нормальности распределения количественных признаков проведена с использованием критерия Шапиро – Уилка, распределение показателей отличалось от нормального, поэтому сравнительный анализ проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна – Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использовался критерий χ^2 Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica», 10.0.

Результаты и обсуждение

Показанием к гистологическому исследованию эндометрия в основной группе была в 40 (57 %) случаях патология эндометрия, выявленная на амбулаторном этапе при ультразвуковом исследовании, в 15 (21 %) — аномальное маточное кровотечение. У 15 (21 %) женщин основной группы раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки было выполнено в плане предоперационной подготовки.

В группе сравнения показанием к исследованию у 6 (30 %) пациентов было аномальное маточное кровотечение, у 9 (45 %) — патология эндометрия, выявленная при ультразвуковом исследовании, у 5 (25 %) женщин гистологическое исследование выполнено в плане предоперационной подготовки.

В основной группе при проведении гистологического исследования в 51 (72 %) случае диагностирована простая железистая гиперплазия, в 19 (27 %) — полип эндометрия.

При сравнении индекса массы тела не получено значимых различий между группами. Индекс массы тела у пациенток основной группы составил 25,98 (22,05; 30,55), в группе сравнения — 28,49 (20,85; 30,55). У одной женщины группы сравнения был дефицит массы тела, частота ожирения и избыточной массы тела у пациентов обеих групп отражена в таблице 1.

При сравнении частоты гинекологических заболеваний не отмечено статистически значимых различий между группами. В основной группе у 25 (35 %) пациенток были фоновые заболевания шейки матки, у 15 (21 %) — доброкачественная опухоль яичников, у 10 (14 %) — эндометриоз. В группе сравнения фоновые заболевания шейки матки имели 8 (40 %) пациенток, эндометриоз встречался у 2 (10 %) женщин, у 4 (20 %) была доброкачественная опухоль яичника. Миома матки встречалась у женщин основной группы в 1,5 раза чаще: у 11 (15 %) пациенток основной группы и 2 (10 %) — группы сравнения.

Так как беременность и роды обладают проактивным действием на эндометрий, у всех пациентов обеих групп проанализирован акушерский анамнез, при сравнении количества родов не получено статистически значимых различий (таблица 2).

Таблица 1. Частота ожирения и избыточной массы тела у обследованных пациенток
Table 1. The frequency of obesity and overweight in the examined patients

Ожирение	Основная группа, n = 70		Группа сравнения, n = 20		χ^2	p
	n	%	n	%		
Избыточная масса тела	25	36	5	25	0,80	0,37
Ожирение 1-й степени	9	13	3	15	0,06	0,81
Ожирение 2-й степени	6	9	—	—	1,84	0,17

Таблица 2. Количество родов у пациенток обеих групп
Table 2. Number of births in patients of both groups

Количество беременностей	Основная группа, n = 70		Группа сравнения, n = 20		Достоверность различий между группами
	n	%	n	%	
0	7	10	—	—	$\chi^2 = 2,17$; p = 0,14
1	47	67	13	65	$\chi^2 = 0,03$; p = 0,85
2	14	20	7	35	$\chi^2 = 1,96$; p = 0,16
3	2	3	—	—	$\chi^2 = 0,58$; p = 0,44

Таким образом, не установлена взаимосвязь между количеством родов в анамнезе с развитием гиперпластических процессов эндометрия в последующем.

При сравнении уровня лептина в сыворотке крови не получено значимых различий между группами: в основной группе уровень гормона соста-

вил 6,01 (3,64; 7,50) нг/мл, в группе сравнения — 6,44 (3,55; 10,11) нг/мл ($z = 0,61$, p = 0,54).

Уровень растворимого рецептора лептина у пациенток основной группы был значимо ниже и составил 8531 (5697; 15895) пг/мл, в группе сравнения — 16181 (10696; 20251) пг/мл ($z = 2,614$, p = 0,008) (таблица 3).

Таблица 3. Уровень растворимого рецептора лептина у пациенток обеих групп
Table 3. Leptin receptor level in the patients of both groups

Группы	Рецептор лептина (пг/мл)			Достоверность различий между группами
	Me	25 %	75 %	
Основная группа	8531	5697	15895	Z = 2,614, P = 0,008
Группа сравнения	16181	10696	20251	

С целью выявления порогового значения уровня растворимого рецептора лептина, при котором вероятно наличие гиперпластических процессов эндометрия, проведен ROC-анализ. При уровне рецептора лептина в сыворотке < 14769 пг/мл вероятно наличие патологии эндометрии. Площадь под кривой (AUC) составила 0,701 [95 % ДИ 0,581–0,804; p = 0,005], чувствительность — 72,55 % [95 % ДИ 58,3–84,1], специфичность — 70,00 % [95 % ДИ 45,7–88,0], +LR = 2,42 [95 % ДИ 1,7–3,4], –LR = 0,35 [95 % ДИ 0,2–0,9].

Заключение

Для пациентов с гиперпластическими процессами эндометрия характерно снижение уровня растворимого рецептора лептина, в то время как уровень лептина не имеет значимых различий по сравнению с аналогичным показателем у пациенток без патологии эндометрия. Данное состояние обуславливает дефект передачи сигнала от лептинового рецептора и снижение транспорта гормона, приводящее к нарушению биологического действия лептина. Частота избыточной массы

тела и ожирения не имеет значимых различий между группами.

Установленный уровень растворимого рецептора лептина < 14769 пг/мл, в комплексе с

ультразвуковым методом исследования, позволит повысить эффективность диагностических мероприятий по выявлению гиперпластических процессов эндометрия.

Список литературы / References

1. El-Hamed AT, Mahmoud SA, Soliman AA, El-Yasergy DF. Immunohistochemical expression of "HE4" in endometrial hyperplasia versus endometrial endometrioid carcinoma. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021;9:669-675. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6189>
2. Elias K, Webb DL, Tartera HOD, Hellstrom PM, Sundbom M. Impact of biliopancreatic diversion with duodenal switch on glucose homeostasis and gut hormones and their correlations with appetite. *Surgery for obesity and related diseases*. 2022;18:1345-1356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.08.010>
3. Su YH, Wu YZ, Ann DK, Chen JL, Kuo CY. Obesity promotes radioresistance through SERPINE1-mediated aggressiveness and DNA repair of triple-negative breast cancer. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05576-8>
4. Liu J, Lai F, Hou Y, Zheng R. Leptin signaling and leptin resistance. *Medicine Review*. 2022;2(4):363-384. DOI: <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0017>
5. Casado ME, Collado-Perez R, Frago LR, Barrios V. Recent advances in the knowledge of the mechanisms of leptin physiology and actions in neurological and metabolic pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.24(2):1422. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021422>
6. Mendez-Lopez LF, Zavala-Pompa A, Cortes-Gutierrez EI, Cerda-Flores RM, Davila-Rodriguez MI. Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors. *Archives of Medical Science*. 2017;13(1):228-235. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.64721>
7. Рыжов Ю.Р., Шпаков А.О., Гзгзян А.М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях. *Проблемы репродукции*. 2020;(2):53-56. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>
8. Ryzhov JR, Shpakov AO, Gzgyan AM. Leptin role in reproductive system regulation and its perspectives in assisted reproductive technologies. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):53-61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>
9. El-Attar AA, Ibrahim OM, Alhassanin SA, Essa ES, Mostafa TM. Effect of metformin as an adjuvant therapy to letrozole on estradiol and other biomarkers involved in the pathogenesis of breast cancer in overweight and obese postmenopausal women: a pilot study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;79:299-309. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03444-6>
10. Su S, Yin L. Application of Pelvic Magnetic Resonance Imaging Scan Combined with Serum Pyruvate Kinase Isozyme M2, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Soluble Leptin Receptor Detection in Diagnosing Endometrial Carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022. 21. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/7197505>
11. Rodrigo C, Tennekoon KH, Karunanayake EH, De Silva K, Amarasinghe I, Wijayasinghe A. Circulating leptin, soluble leptin receptor, free leptin index, visfatin and selected leptin and leptin receptor genepolymorphisms in sporadic breast cancer. *Endocrine journal*. 2017;64(4):393-401. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0448>

Информация об авторах / Information about authors

Лызикова Юлия Анатольевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by

Смирнова Марина Владимировна, врач ультразвуковой диагностики, УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2606-7006>

e-mail: marinasmirnova6793@mail.ru

Yuliya A. Lyzikova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by

Maryna V. Smirnova, Ultrasound Diagnostics Doctor at the Healthcare Institution «Gomel City Clinical Hospital № 2», Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2606-7006>

e-mail: marinasmirnova6793@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Лызикова Юлия Анатольевна

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by

Yuliya A. Lyzikova

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by

Поступила в редакцию / Received 05.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 06.04.2023

Принята к публикации / Revised 24.05.2023

УДК 616.24-002:[616.98:578.834.1]-071/-078:579.61
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-04>



Вирусно-бактериальная пневмония при COVID-19: клинико-лабораторная характеристика пациентов и спектр бактериальных возбудителей

К. В. Левченко¹, В. Н. Бондаренко¹, В. М. Мицура^{2,1}, Д. В. Тапальский¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

Резюме

Цель исследования. Изучить клинико-лабораторные данные пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, оценить спектр бактериальных возбудителей и их чувствительность к антибактериальным лекарственным средствам.

Материалы и методы. Проведен анализ 50 случаев вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19. Изучены гендерно-возрастная структура пациентов, клинико-лабораторные данные, степень тяжести заболевания, сопутствующие заболевания. Микробиологическое исследование мокроты и промывных вод бронхов (ПВБ) выполняли бактериологическим методом с использованием автоматического микробиологического анализатора. Проводилась идентификация выделенных культур и определение их чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам.

Результаты. Средний возраст пациентов в изучаемой группе составил $71,1 \pm 14,8$ года. У 90 % пациентов отмечались сопутствующие заболевания, чаще сердечно-сосудистой системы. Присоединение вторичной бактериальной инфекции диагностировалось на $13,0 \pm 5,0$ день от начала заболевания и характеризовалось двусторонним поражением легких. Наиболее частыми этиологическими факторами бактериальной пневмонии явились микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* — 37 %, *Staphylococcus aureus* — 23 % и *Acinetobacter baumannii* — 13 %. Выделенные штаммы характеризовались лекарственной устойчивостью к аминопенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам.

Заключение. Высокий уровень устойчивости возбудителей бактериальной пневмонии, выделенных от пациентов на фоне инфекции SARS-CoV-2, к антибактериальным лекарственным средствам требует более широкого использования препаратов резерва и внедрения других стратегий лечения.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, антибиотикорезистентность, бактериальная ко-инфекция, COVID-19

Вклад авторов. Левченко К.В.: обзор публикаций по теме статьи, дизайн исследования, подготовка текста статьи; Бондаренко В.Н.: анализ и редактирование статьи; Мицура В.М.: проверка критически важного содержания, обсуждение данных; Тапальский Д.В.: сбор и предоставление материала, обсуждение данных, редактирование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Левченко К.В., Бондаренко В.Н., Мицура В.М., Тапальский Д.В. Вирусно-бактериальная пневмония при COVID-19: клинико-лабораторная характеристика пациентов и спектр бактериальных возбудителей. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):27–34. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-04>

Viral-bacterial pneumonia in COVID-19: clinical and laboratory characteristics of patients and a spectrum of bacterial pathogens

Kristina V. Levchenko¹, Vasily N. Bondarenko¹, Viktor M. Mitsura^{2,1}, Dmitry V. Tapalski¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

Abstract

Objective. To study the clinical and laboratory data of patients with viral-bacterial pneumonia caused by SARS-CoV-2, to evaluate the spectrum of bacterial causative agents and their sensitivity to antibacterial drugs.

Materials and methods. 50 cases of viral-bacterial pneumonia associated with the COVID-19 infection were analyzed. The gender-age structure of patients, clinical and laboratory data, degree of disease severity and concomitant diseases were studied. Microbiological examination of sputum and bronchoalveolar lavage (BAL) was performed by bacteriological method using an automatic microbiological analyzer. Identification of the selected cultures and the determination of their sensitivity to antibacterial drugs were provided.

Results. The average age of the patients in the studied group was $71,1 \pm 14,8$ years. 90% of patients had concomitant diseases, mainly of cardiovascular system. The secondary bacterial infection was diagnosed on $13,0 \pm 5,0$ day from the disease onset and was characterized by bilateral lung lesions. The most common etiological factors of bacterial pneumonia were the microorganisms of the *Enterobacteriaceae* family — 37%, *Staphylococcus aureus* — 23% and *Acinetobacter baumannii* — 13%. The isolated strains were characterized by drug resistance to aminopenicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems.

Conclusion. The high level of resistance of bacterial pneumonia causative agents isolated from patients with SARS-CoV-2 infection to antimicrobial drugs requires wider use of reserve drugs and implementation of other treatment strategies.

Keywords: SARS-CoV-2, antibiotic resistance, bacterial co-infections, COVID-19

Author contributions. Levchenko K.V.: reviewing publications on the topic of the article, preparing of the text; Bondarenko V.N.: analysis and editing of the article; Mitsura V.M.: checking critical content, discussing data; Tapalski D.V.: collecting and providing materials for the article, discussing data.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Levchenko KV, Bondarenko VN, Mitsura VM, Tapalski DV. Viral-bacterial pneumonia in COVID-19: clinical and laboratory characteristics of patients and a spectrum of bacterial pathogens. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):27–34. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-04>

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, зародившейся в Китае в конце 2019 г., является до настоящего времени актуальной проблемой мирового здравоохранения. На сегодняшний день ряд вопросов, касающихся эффективности лечения и профилактики осложнений, остаются нерешенными [1]. В настоящее время активно изучается состав бактериальной флоры, обнаруживаемой в мокроте пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 [2].

Присоединение бактериальной ко-инфекции играет важную роль в развитии инфекции COVID-19, усложняет диагностику, лечение и прогноз заболевания [3, 4]. Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции зачастую требует лечения в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ). Как известно, пациенты ОАРИТ подвержены высокому риску развития вторичных бактериальных инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной и экстремальной антибиотикорезистентностью [5, 6]. Противовоспалительная терапия, включающая применение глюкокортикоидов в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторы интерлейкина-6, янус-киназа), увеличивает вероятность бактериальных и грибковых осложнений [7, 8].

Сочетанная колонизация дыхательных путей микроорганизмами, одновременно преодолевающими эпителиальный барьер, может преоб-

разовывать функции клеток иммунной системы, что способствует ускользанию этих патогенов от иммунного ответа. Остаются неясными особенности взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с бактериями, разнообразие бактериально-вирусных взаимодействий при ко-инфицировании вызывает необходимость пересмотра подходов к их своевременному распознаванию и контролю, побуждает к созданию инноваций в биотехнологии и пересмотру стратегии борьбы с ко-инфицированием, развитию чего посвящены труды ученых во всем мире [9, 10].

Серьезной проблемой здравоохранения также является распространение антибиотикорезистентности. Большинству госпитализированных пациентов антибактериальная терапия назначается эмпирически, до получения результатов микробиологического исследования, что может способствовать формированию и распространению антибиотикорезистентных штаммов [11, 12]. Знание вероятной этиологии бактериальных осложнений значительно повышает эффективность стартовой антибактериальной терапии [13, 14].

Вопрос необходимости назначения антибактериальной терапии и времени ее включения в схему лечения инфекции COVID-19 остается спорным. Постоянно изменяющаяся чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам требует динамического наблюдения, что не теряет актуальности во время продолжающейся пандемии [15, 16].

Цель исследования

Изучить клинико-лабораторные данные пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, оценить спектр бактериальных возбудителей и их чувствительность к антибактериальным лекарственным средствам.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ случаев вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, у 50 пациентов, проходивших лечение в учреждении «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» в марте–апреле 2022 г., из них 37 (74,0 %; 59,7–85,4) — в пульмонологических отделениях и 13 (26,0 %; 14,6–40,3) — в ОАРИТ. Группа исследования включала 23 женщины и 27 мужчин. Средний возраст пациентов составил $71,1 \pm 14,8$ года (минимальный возраст — 33 года, максимальный — 84 года).

Были изучены гендерно-возрастная структура пациентов, клинико-лабораторные данные, степень тяжести пневмоний, структура сопутствующих заболеваний, результаты микробиологического исследования мокроты и профиль чувствительности к антибактериальным препаратам.

Микробиологическое исследование мокроты и ПVB было выполнено с использованием автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact («BioMerieux», Франция). У всех пациентов получен рост бактерий в диагностически значимых количествах (10^6 – 10^7 КОЕ/мл).

Была определена чувствительность выделенных штаммов к противомикробным лекарственным средствам. Количество препаратов, к которым определялась чувствительность, зависело от видовой принадлежности выделенного возбудителя в соответствии со стандартами микробиологической диагностики. Чувствительность оценивалась в виде значений минимальных ингибирующих концентраций, интерпретация результатов в категориальные значения (S — чувствителен, I — чувствителен при увеличенной экспозиции антибиотика, R — устойчив) проводилась в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к противомикробным лекарственным средствам (EUCAST) [17].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного пакета «Statistica», 12.5 с использованием методов описательной статистики. Абсолютные значения представлены в виде $M \pm \sigma$. Для относительных значений определялся 95 % доверительный интервал (%; min-max) методом Клоппера – Пирсона. Значимость различий относительных долей признаков рассчитана с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В изучаемой группе отягощенный преморбидный фон отмечался у 45 человек (90,0 %; 78,2–96,7). Структура коморбидной патологии представлена на рисунке 1.

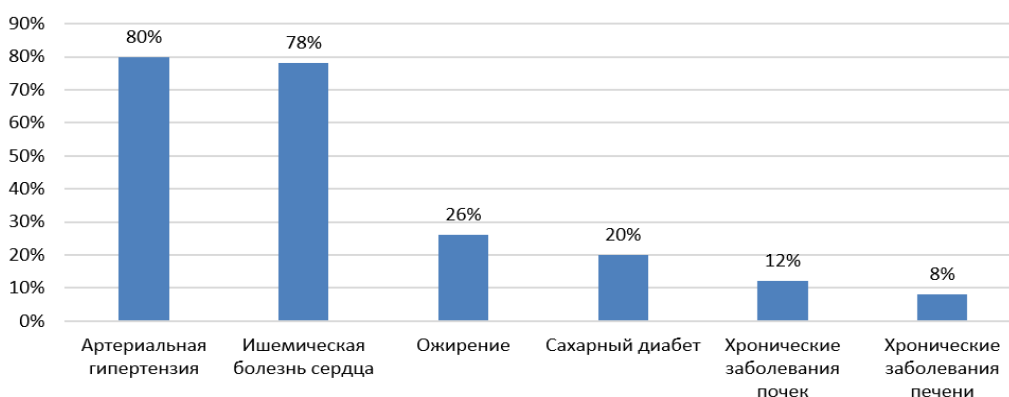


Рисунок 1. Структура сопутствующих заболеваний у госпитализированных пациентов
Figure 1. Structure of concomitant diseases in hospitalized patients

В большинстве случаев среди сопутствующих заболеваний встречалась кардиоваскулярная патология: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Метаболические

нарушения: ожирение и сахарный диабет выявлены практически у четверти пациентов. Хронические заболевания печени и почек наблюдались реже.

У всех пациентов, находившихся на лечении в пульмонологических отделениях и ОАРИТ, рентгеновскими методами были выявлены двусторонние изменения в легких, характерные для вирусного поражения. У 28 пациентов (56,0 %; 41,3–70,0) объем поражения легких составил до 25 % (легкое поражение), у 12 пациентов (24,0 %; 13,1–38,2) — 25–50 % (умеренное поражение), у 3 пациентов (6,0 %; 1,3–16,5) — от 50 до 75 % (среднетяжелое поражение). Тяжелое поражение легких (более 75 %) было выявлено в 6 случаях (12,0 %; 4,5–24,3).

Чаще всего пациенты жаловались на слабость: 47 (94,0 %; 83,5–98,7) человек. Одышка отмечалась у 38 (76,0 %; 61,8–86,9) пациентов. Кашель присутствовал у 35 (70,0 %; 55,4–82,1) пациентов, отделение мокроты при этом отмечали 24 (48,0 %; 33,1–62,6) пациента. Боли в грудной клетке беспокоили пять (10,0 %; 3,3–21,8) пациентов. Потливость отмечалась у пяти (10,0 %; 3,3–4,8) человек. Головная боль и головокружение беспокоили трех (6,0 %; 1,3–16,5) пациентов. Кровохарканье отмечалось в двух случаях (4,0 %; 0,5–13,7).

Присоединение бактериальной инфекции отмечалось на $13,0 \pm 5,0$ день от начала заболевания (1–13-й день с момента госпитализации).

Ухудшение самочувствия, связанное с развитием бактериальных осложнений, чаще сопро-

вождалось снижением сатурации у 29 (58,0 %; 43,2–71,8) пациентов (средняя SpO_2 — $93,1 \pm 4,0$ %), повышением температуры тела — у 20 (40,0 %; 26,4–54,8) пациентов (средняя температура тела составила $37,5 \pm 0,4$ °C), учащением частоты дыхания — у 37 (74,0 %; 59,7–85,4) пациентов (средняя частота дыхания равнялась $19,4 \pm 1,8$ в минуту).

В гемограмме 31 (62,0 %; 47,2–75,3) пациента отмечался умеренный лейкоцитоз (среднее количество лейкоцитов — $11,0 \pm 5,9 \times 10^9/л$), среднее количество нейтрофилов — $72,9 \pm 15,47$ %, среднее количество лимфоцитов — $18,2 \pm 12,84$ %.

C-реактивный белок был повышен у 42 (84,0 %; 70,9–92,8) пациентов, средний уровень составил $77,6 \pm 5,9$ мг/л. Уровень прокальцитонина был повышен у 32 (64,0 %; 49,2–77,1) пациентов, среднее значение равнялось $2,0 \pm 0,9$ нг/мл. Уровень интерлейкина-6 был повышен у 16 (32,0 %; 19,5–47,7) обследованных, средний уровень равнялся $50,3 \pm 9,0$ пг/мл.

По завершении курса лечения выписаны 37 (74,0 %; 59,7–85,4) пациентов, летальный исход наблюдался в 13 (26,0 %; 14,6–40,3) случаях.

Спектр бактериальных патогенов, выделенных из мокроты и ПVB пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19, представлен в таблице 1.

Таблица 1. Этиологическая структура вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2

Table 1. Etiological structure of viral-bacterial pneumonia associated with SARS-CoV-2

Возбудитель	Число случаев, n	% (95 % ДИ, min-max)
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	23,2 (14,6–33,8)
Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i>)	5	6,1 (2,0–13,7)
Стрептококки (<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i>)	2	2,4 (0,3–8,5)
Энтерококки (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>)	6	7,3 (2,7–15,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	19,5 (11,6–29,7)
Другие энтеробактерии (<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>)	14	17,1 (9,7–27,0)
<i>Morganella morganii</i>	1	1,2 (0,0–6,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	13,4 (6,9–22,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4,9 (1,3–12,0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	3,7 (0,8–10,3)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	1,2 (0,0–6,6)
Всего	82	100,0

Анализируя данные таблицы 1, мы видим, что наиболее частыми возбудителями инфекций легких явились грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, суммарная

частота которых составила 36,6 % (24,3–45,0). Среди грамотрицательных неферментирующих бактерий наибольший удельный вес составили штаммы *A. baumannii* — 13,4 % (6,9–22,7) культур.

Общий удельный вес грамположительных микроорганизмов составил 32,9 % (22,9–44,2), причем среди этой популяции преобладал *S. aureus*: 70,4 % (49,8–86,3). Наиболее частый возбудитель внебольничной пневмонии — *S. pneumoniae* выделен лишь в одном случае — 1,2 % (0,0–6,6). У 6,8 % пациентов (2,5–14,3) дыхательные пути контаминированы грибами рода *Candida*. Двух-трехкомпонентные бактериальные ассоциации в мокроте и ПVB пациентов были обнаружены в 26 (52,0 %; 37,4–66,3) случаях.

В проводимых схожих исследованиях наиболее частыми возбудителями вторичной бак-

териальной пневмонии у пациентов с COVID-19 являлась *K. pneumoniae* — 21,6 %, метициллинчувствительный *S. aureus* — 19,0 %, а также *E. coli* — 17,7 % [16]. Однако у пациентов отделений ОАРИТ на первом месте определялась *P. aeruginosa*, выявленная в 38,0 % случаев, также выявлялись метициллинрезистентный *S. aureus* — 24,0 % и *Enterobacter spp.* — 18,8 % [2].

Структура бактериальных возбудителей, выделенных наиболее часто из мокроты и ПVB умерших и выписанных с улучшением пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19, представлена на рисунке 2.

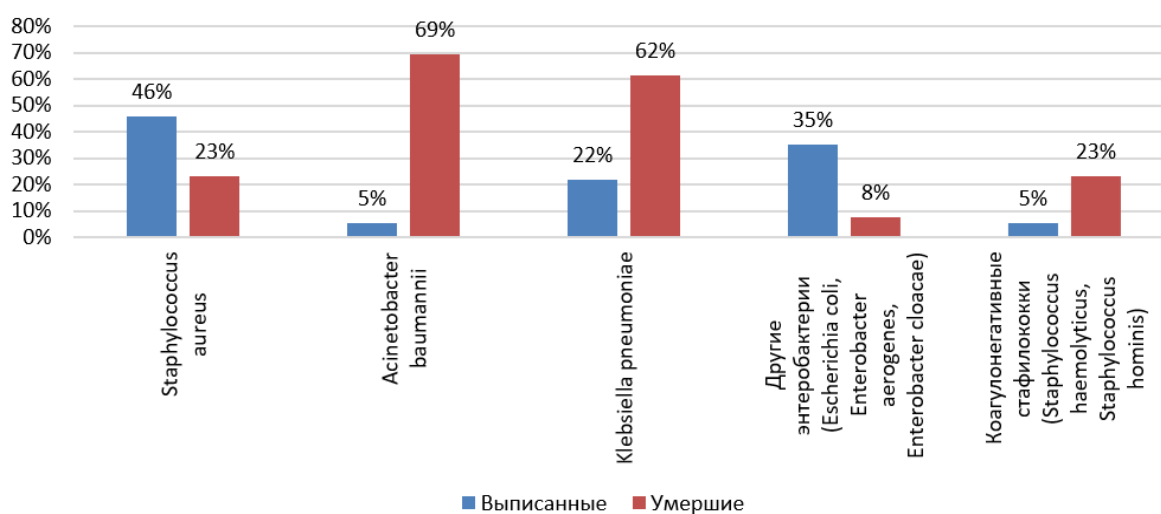


Рисунок 2. Основные бактериальные возбудители пневмонии умерших и выписанных с улучшением пациентов
Figure 2. Main bacterial causative agents of pneumonia in patients who died and were discharged with improvement

Было установлено, что наиболее частым возбудителем пневмонии у умерших пациентов являлся *A. baumannii* — 31,0 % (15,3–50,8), что значительно выше, чем в группе пациентов, выписанных с улучшением ($\chi^2 = 12,79$, $p = 0,008$). Однако по спектру лекарственной устойчивости статистически значимых отличий не выявлено. Данный возбудитель характеризовался экстремальной антибактериальной резистентностью с сохраненной чувствительностью лишь к колистину и цефоперазону/сульбактаму.

В структуре возбудителей пневмонии у выписанных с улучшением пациентов преобладал *S. aureus*: 17 (30,4 %; 18,8–44,1) случаев, что достоверно выше, чем в группе умерших пациентов ($\chi^2 = 4,25$, $p = 0,04$).

Нами была изучена резистентность изолятов основных возбудителей к антибактериальным лекарственным средствам (таблица 2).

Из выделенных штаммов наиболее высокие уровни лекарственной устойчивости выявлены у *A. baumannii*. У данного возбудителя отмечена устойчивость к аминопеницилинам, цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам. Чувствительность сохранена лишь к колистину и цефоперазону/сульбактаму. Для *K. pneumoniae* высокие уровни резистентности определены к аминопеницилинам и цефалоспорином III поколения, в том числе ингибиторзащищенным. Устойчивость к оксациллину отмечена у 45,5 % штаммов *S. aureus* (маркер MRSA — метициллинрезистентных *S. aureus*). В то же время все штаммы *S. aureus* сохраняли чувствительность к респираторным фторхинолонам и резервным антистафилококковым лекарственным средствам — ванкомицину и линезолиду.

Таблица 2. Характеристика лекарственной устойчивости основных бактериальных возбудителей, выделенных из проб мокроты и ПVB

Table 2. Characteristics of drug resistance of major bacterial causative agents isolated from sputum samples and BAL

Антибиотики	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Acinetobacter baumannii</i>		
	n = 19			n = 16			n = 11		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
Азитромицин	33,3	0	66,7	—	—	—	—	—	—
Амикацин	0	0	100	0	12,5	87,5	100	0	0
Амоксиклав	—	—	—	37,5	0	62,5	100	0	0
Ампициллин/сульбактам	—	—	—	57,1	0	42,9	—	—	—
Ванкомицин	0	0	100	—	—	—	—	—	—
Гентамицин	20	0	80	0	0	100	100	0	0
Имипинем	—	—	—	57,1	0	42,9	100	0	0
Кларитромицин	0	0	100	—	—	—	—	—	—
Клиндамицин	10	0	90	—	—	—	—	—	—
Колистин	—	—	—	0	0	100	0	0	100
Левифлоксацин	0	0	100	58,3	0	41,7	100	0	0
Линезолид	0	0	100	—	—	—	—	—	—
Меропенем	—	—	—	54,5	0	45,5	100	0	0
Моксифлоксацин	0	0	100	—	—	—	—	—	—
Оксациллин	45,5	—	54,5	—	—	—	—	—	—
Пиперациллин/тазобактам	—	—	—	57,1	0	42,9	100	0	0
Тигециклин	0	0	100	—	—	—	—	—	—
Тикарциллин/клавулановая кислота	—	—	—	57,1	0	42,9	—	—	—
Тобрамицин	—	—	—	57,1	0	42,9	100	0	0
Триметоприм/сульфаметоксазол	0	0	100	57,1	0	42,9	60	20	20
Цефепим	—	—	—	50	0	50	100	0	0
Цефоперазон/сульбактам	—	—	—	0	0	100	0	0	100
Цефотаксим	—	—	—	25	0	75	100	0	0
Цефтазидим	—	—	—	50	0	50	100	0	0
Цефтриаксон	—	—	—	25	0	75	100	0	0

Примечание. R (%) — устойчива; I (%) — чувствительна при увеличенной экспозиции; S (%) — чувствительна.

По данным А. М. Magua [16], у штаммов *K. pneumoniae* наибольшая устойчивость выявлена к ко-тримоксазолу (74,0 %), пиперациллину (67,5 %), цефтазидиму (47,5 %) и цефепиму (42,5 %). При этом все изоляты были чувствительны к амикацину (100 %). В настоящем исследовании получены схожие результаты: устойчивость к ко-тримоксазолу, пиперациллину и цефалоспорином III поколения определялась у 1/2 выделенных штаммов возбудителя и у 100 % из них была сохранена чувствительность к ген-

тамицину. Штаммы *S. aureus* в 100 % были чувствительны к ванкомицину, что подтверждено и в настоящем исследовании.

Ряд авторов для пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией на фоне инфекции COVID-19 в качестве стартовой антибактериальной терапии рекомендуют цефалоспорины III поколения и респираторные фторхинолоны [2, 4] при отсутствии внутрибольничной резистентности к ним и наличии четкого подтверждения бактериальной суперинфекции [14].

Заключение

В структуре возбудителей вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, преобладали грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, составившие 37 %, *S. aureus* определен в 23 %, *A. baumannii* — в 13 % случаев. Выделенные штаммы характеризовались высоким уровнем устойчивости к стартовым антибактериальным лекарственным средствам, используемым в лечении пневмонии, прежде всего аминопени-

циллинам, цефалоспорином II–III поколений и респираторным фторхинолонам. Это требует более широкого использования антибиотиков резерва (колистина, тигециклина, ингибиторзащищенных цефалоспоринов) и дополнительной проработки стратегий назначения антибактериальных лекарственных средств для предотвращения их нерационального использования и профилактики формирования лекарственной устойчивости.

Список литературы / References

1. Yegiazaryan A, Abnousian A, Alexander LJ, Badaoui A, Flaig B, Sheren N, et al. Recent Developments in the Understanding of Immunity, Pathogenesis and Management of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 18;23(16):9297. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169297>
2. Wu HY, Chang PH, Chen KY, Lin IF, Hsieh WH, Tsai WL, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022 Dec;55(6 Pt 1):985-992. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.09.006>
3. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2020;104(18):7777-7785. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
4. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, Ball J, Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect*. 2020;81(3):e55-e57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.056>
5. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):46-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.004>
6. Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M, et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):859-869. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04063-8>
7. Тихонова Е.П., Савченко А.А., Елистратова Т.А., Калинина Ю.С., Кузьмина Т.Ю., Каспаров Э.В. и др. Влияние этиотропной терапии на формирование иммунных нарушений у пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(3):61-68. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-61-68>
8. Tikhonova EP, Savchenko AA, Yelistratova TA, Kalinina YuS, Kuzmina TYu, Kasparov EV, et al. The effect of etiotropic therapy on the formation of immune disorders in patients with COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(3):61-68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-61-68>
9. Hong JY, Ko JH, Yang J, Ha S, Nham E, Huh K, et al. Severity-Adjusted Dexamethasone Dosing and Tocilizumab Combination for Severe COVID-19. *Yonsei Med J*. 2022 May;63(5):430-439. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.5.430>
10. Alnimir AM, Alshahrani MS, Alwarthan S, AlQahtani SY, Hassan AA, BuMurah NN, et al. Bacterial and Fungal coinfection in Critically Ill COVID-19 Cases and Predictive Role of Procalcitonin During the First Wave at an Academic Health Center. *J Epidemiol Glob Health*. 2022 Jun;12(2):188-195. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44197-022-00038-4>
11. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020;72(10):2097-2111. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.2356>
12. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):9-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.025>
13. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis*. 2020;20(1):646. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
14. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: a Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
15. Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М., Смирнова Н.Д. и др. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2022;67(1-2):24-31. DOI: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31>
16. Karoli NA, Aparkina AV, Grigoryeva EV, Magdeeva NA, Nikitina NM, Smirnova ND, et al. Antibacterial Therapy of Patients With COVID-19 During the Outpatient and Hospital Stages. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(1-2):24-31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31>
17. Alshaikh FS, Godman B, Sindi ON, Seaton RA, Kurdi A. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Aug 1;17(8):e0272375. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272375>
18. Marua AM, Shethwala ND, Bhatt P, Shah A. Evaluation of Bacterial Co-Infections and Antibiotic Resistance in Positive COVID-19 Patients. *Maedica (Bucur)*. 2022;17(2):350-356. DOI: <https://doi.org/10.26574/maedica.2022.17.2.350>
19. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version. 12.0.2022. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. [date of access 2023 January 29]. Available from: <https://www.eucast.org>

Информация об авторах / Information about the authors

Левченко Кристина Владимировна, ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0368-0473>

e-mail: kristy_levchenko@mail.ru

Бондаренко Василий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2701-2207>

e-mail: basyleus@rambler.ru

Мицура Виктор Михайлович, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

e-mail: mitsura_victor@tut.by

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

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

e-mail: tapalskiy@gmail.com

Kristina V. Levchenko, Assistant Lecturer at the Department of Phthisiopulmonology with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0368-0473>

e-mail: kristy_levchenko@mail.ru

Vasily N. Bondarenko, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Phthisiopulmonology with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2701-2207>

e-mail: basyleus@rambler.ru

Viktar M. Mitsura, MD, Deputy Director for Scientific Work, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Professor at the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

e-mail: mitsura_victor@tut.by

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

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

e-mail: tapalskiy@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Левченко Кристина Владимировна

e-mail: kristy_levchenko@mail.ru

Kristina V. Levchenko

e-mail: kristy_levchenko@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 08.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 11.11.2022

Принята к публикации / Revised 25.05.2023

УДК 616.379-008.64:[616.6-022+579.835.12]:579.61
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-05>



Significance of pathogen identification for urinary tract infection and *Helicobacter pylori* infection in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients

Mariya G. Rusalenko¹, Mohamed Wisham¹, Tatiana V. Konovalova²,
Lubov V. Lischenko^{3,4}, Irina G. Savasteeva¹, Natalia I. Shevchenko¹

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

²Gomel City Clinical Polyclinic №11, Gomel, Belarus

³Kalinkovich Central District Hospital, Kalinkovich, Belarus

⁴Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. The aim of this study was to understand the significance of pathogen identification for Urinary tract infection and *Helicobacter pylori* infection in Diabetes Mellitus Type 1 and Diabetes Mellitus Type 2 patients.

Materials and methods. The study was conducted among 1749 patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Using microbiological techniques, the frequency of urinary tract infection was identified and the aetiology and sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs were assessed. Data collected on *Helicobacter pylori* infection were verified through PCR tests on biopsies collected from the gastric mucosa.

Results. The study showed that urinary tract infection has a high incidence rate with 58.3% of cases from Type 1 diabetes mellitus, and in 47.2% of cases from Type 2 diabetes. Pathogens such as *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* and *Klebsiella pneumoniae* were the main causative agents of urinary tract infections. *Helicobacter pylori* infection was common in DM and more in cases of Type 2 Diabetes Mellitus at 27.1%, compared to cases in Type 1 Diabetes Mellitus at 22.8%. Also 5.9 % cases of Type 2 Diabetes Mellitus had combined *Helicobacter pylori* and urinary tract infections.

Conclusion. The study showed the significance in identification of urinary tract infections and *Helicobacter pylori* infections in patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus, and especially significant for Type 2 Diabetes Mellitus patients.

Keywords: diabetes mellitus, urinary tract infection, *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance

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 for publication.

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

Funding. The study was performed and the article was prepared without any funding.

For citation: Rusalenko MG, Wisham M, Konovalova TV, Lischenko LV, Savasteeva IG, Shevchenko NI. Significance of pathogen identification for urinary tract infection and *Helicobacter pylori* infection in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):35–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-05>

Значимость идентификации патогена для инфекции мочевыводящих путей и *Helicobacter pylori* инфекции у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

М. Г. Русаленко¹, М. Вишам¹, Т. В. Коновалова²,
Л. В. Лыщенко^{3,4}, И. Г. Савастеева¹, Н. И. Шевченко¹

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская городская клиническая поликлиника № 11, г. Гомель, Беларусь

³Калинковичская центральная районная больница, г. Калинковичи, Беларусь

⁴Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить значимость идентификации патогена инфекции мочевыводящих путей и *Helicobacter pylori* инфекции у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Материалы и методы. Изучены данные 1749 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Проведена оценка распространенности инфекции мочевыводящих путей, идентификации патогенов и их чувствительности к антибактериальным средствам с использованием микробиологического метода. Изучены данные верификации *Helicobacter pylori* инфекции методом ПЦР в биоптате слизистой желудка.

Результаты. Установлено, что инфекция мочевыводящих путей имеет высокую распространенность у пациентов с сахарным диабетом: 58,3 % — при сахарном диабете 1 типа и 47,2 % — при сахарном диабете 2 типа. Выделены основные возбудители инфекции мочевыводящих путей: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella pneumoniae*. Выявлена более высокая распространенность *Helicobacter pylori* инфекции при сахарном диабете 2 типа (27,1 %), чем при сахарном диабете 1 типа (22,8 %). 5,9 % пациентов с сахарным диабетом 2 типа имели сочетанную инфекцию мочевыводящих путей и *Helicobacter pylori* инфекцию.

Заключение. Исследование продемонстрировало высокую клиническую значимость идентификации патогена инфекции мочевыводящих путей и *Helicobacter pylori* инфекции при сахарном диабете, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, инфекция мочевых путей, *Helicobacter pylori*, антибиотикорезистентность

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. Проведение исследования и подготовка статьи не имели финансовой поддержки.

Для цитирования: Русаленко М.Г., Вишам М., Коновалова Т.В., Лыщенко Л.В., Савастеева И.Г., Шевченко Н.И. Значимость идентификации патогена для инфекции мочевыводящих путей и *Helicobacter pylori* инфекции у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):35–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-05>

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a defined risk factor for the development of urinary tract infections (UTIs) and glucosuria creates favorable conditions for the reproduction of opportunistic micro flora and the development of asymptomatic bacteriuria [1]. UTIs against the background of DM are also noted with multidrug-resistant infections, often resulting in lower efficacy of empirically prescribed antimicrobial treatment [2].

Another challenge is management of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infections co-morbid with DM. According to a 2017 meta-analysis summarizing the results of 79 studies (57,397 individuals); the prevalence of *H. pylori* infection with DM is significantly higher than without DM (OR 2.05, $p < 0.01$) [3, 4].

H. pylori is a gram-negative pathogen transmitted by oral-oral or fecal-oral route, with good mobility and adhesion abilities and have a high incidence of gastroduodenal and extra-gastroduodenal complications. Researches on the role of *H. pylori* in the developing DM shows that *H. pylori* infections are associated with increased levels of glycosylated hemoglobin HbA1c and microalbuminuria [5, 6]. It also showed that patients with DM had an increased seropositivity of the *H. pylori* strain, as well as higher risk of eradication failure and Body mass index (BMI) influences the effectiveness of *H. pylori* eradication in DM, and better glycemic control was noted after successful eradication [7].

The aim of this study was to understand the significance of pathogen identification for Urinary tract infection and *Helicobacter pylori* infection in Diabetes Mellitus Type 1 (Type 1 DM) and Diabetes Mellitus Type 2 (Type 2 DM) patients.

Materials and methods

The data for the study was collected from patients with DM hospitalized in the department of endocrinology of Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology (RRCRM & HE).

A total of 1749 cases were studied, of which 602 were patients with Type 1 DM and with 1147 Type 2 DM. The mean age of the subjects was 58.0 (51.0; 63.0) years, with Type 1 DM 37.6 (31.0; 46.0) and Type 2 DM 66.4 (54.0; 68.0) years. The duration of DM did not differ statistically with Type 1 DM, 14.5 (4.0; 23.5) years; Type 2 DM, 12 (7.0; 16.5) years, $p=0.631$.

To establish the etiology of infectious complications, a complex of molecular genetics, bacteriological and mycological methods were used. To detect *H. pylori* genome, PCR testing was used in a multi-primer format with real-time detection. To verify gastritis and detect *H. pylori* infections, endoscopic esophagogastroduodenoscopy (EFGS) with biopsy was performed in accordance with operating standards. The effectiveness of the earlier eradication of *H. pylori* infection was assessed by antigen of

H. pylori in feces, or with microscopic detection in the biopsy of the gastric mucosa [8].

Screening for the presence of bacteria and leukocytes were performed by microscopy of non-centrifuged urine, the results were recorded taking into account WHO recommendations on primary microscopy and bacteriuria. Urine inoculation to isolate pure cultures of microorganisms were performed by quantitative methods using classical nutrient media. Subsequent identification of microorganisms and determination of their antibiotic susceptibility were performed on a VITEK 2 Compact automated analyzer (BioMerieux, France) [9]. Amounts that constitute more than 10⁵ CFU/ml were considered etiologically significant.

Past history of patients were obtained from electronic patient database of RRCRM & HE. Also, relevant information was obtained from the diagnosing and treatment processes of UTIs and *H. Pylori* cases.

Statistical data processing was carried out using non-parametric statistics, since the distribution within the groups was not normal. Data is presented in Me (q²⁵; q⁷⁵) format. Correlation analysis was performed using the Spearman test (r_s). The frequency

of occurrence of differences was estimated using χ^2 , using Fisher's method for small groups.

Results and discussion

Urinary Tract infections

The study data showed that leukocyturia was confirmed in 31.6% of cases of Type 1 DM and in 37.6% of cases of Type 2 DM. Statistical significance of the occurrence of leukocyturia in patients with different types of DM was not obtained ($\chi^2=0.40$; $p=0.52$). The main causative agents of UTI in DM were *Escherichia coli* (31% in Type 1 DM and 25% in Type 2 DM) and *Enterococcus faecalis* (15.8% in Type 1 DM and 17.9% in Type 2 DM). *Staphylococcus aureus* alone or in combination with *Escherichia coli* accounted for 26.3% of cases in Type 1 DM and 28.6% in Type 2 DM. Another common pathogen in the study was *Staphylococcus saprophyticus*, the frequency of which, alone or in combination with *Escherichia coli*, *Candida albicans*, and *Streptococcus* species was 13.7% in Type 1 DM and 19.4% in Type 2 DM (Table 1). *Klebsiella pneumoniae* was identified in 9.5% of cases of Type 1 DM and 6.3% in Type 2 DM.

Table 1. The spectrum of isolated microflora from the urine samples of patients with diabetes mellitus

Pathogen	Type 1 DM (n=190), %	Type 2 DM (n=431), %	P
	Case Detection		
<i>Escherichia coli</i>	23 (12,1%)	61 (14,2%)	>0,05
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	18 (9,5%)	27 (6,3%)	>0,05
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	12 (6,3%)	39 (9%)	>0,05
<i>Staphylococcus Saprophyticus</i>	7 (3,7%)	19 (4,4%)	>0,05
<i>Enterococcus faecalis</i>	30 (15,8%)	77 (17,9%)	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (14,2%)	62 (14,4%)	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	59 (31%)	108 (25%)	>0,05
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> + <i>Candida albicans</i>	4 (2,1)	10 (2,3%)	>0,05
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> + <i>Streptococcus</i> species	3 (1,6%)	16 (3,7%)	>0,05
<i>Streptococcus</i> species	7 (3,7%)	12 (2,8%)	>0,05

A retrospective analysis of patient's medical records showed that, from the initial consultations, UTI was confirmed in 57.9% of patients with Type 1 DM and 31.8% of patients with Type 2 DM (Table 2). It also showed that UTI's treated without identification of the pathogens were 37.5% of cases with Type 1 DM and in 17.1% with Type 2 DM. Follow-up data from these patients showed that treatment of UTI after identification of the pathogen was effective in 75% of T1DM and 52% of T2DM.

Evaluation of the effectiveness of previous antimicrobial therapy for UTIs demonstrated the high effectiveness of treatment after preliminary identification of the pathogen and determination of its sensitivity to antimicrobial drugs (75% & 37.5%; $\chi^2=3.26$; $p=0.07$ in Type 1 DM and 52% & 17.1%; $\chi^2=13.98$; $p<0.001$ in Type 2 DM).

Table 2. Results of treatment of urinary tract infection with and without verification of the pathogen

Type of DM	Retrospective analysis of UTI n (%)	
	Treated without pathogen identification	Treated with pathogen identification
Type 1 DM 110 (57,9%)	80 (21,3%)	62 (16,5%)
	Successful treatment for UTIs	
	30 out of 80 (37,5% effective)	46 out of 62 (75%)
	$\chi^2=3,26; p=0,07$	
Type 2 DM 137 (31,8%)	99 (26,5%)	133 (35,7 %)
	Successful treatment for UTIs	
	17 out of 99 (17,1% effective)	69 out of 133 (52% effective)
	$\chi^2=13,98; p<0,001$	

Helicobacter pylori Infections

Among all 1749 examined complaints of a dyspeptic nature (problems with swallowing, nausea and/or vomiting, belching, heartburn, bloating, constipation, diarrhea) were presented by 22 (3,7%) patients with Type 1 DM and 342 (29,8%) patients with Type 2 DM. Stool disorders (flatulence, discomfort before or after defecation, diarrhea, constipation, heterogeneous stools, mucus excretion with feces) were noted in 49 (8,1%) patients with Type 1 DM and 369 patients (32,2%) with Type 2 DM. In order to verify gastritis and detect H. Pylori infections,

endoscopic esophagogastroduodenoscopy (EFGS) was performed in 114 (18,9%) patients with Type 1 DM and 436 (38%) with Type 2 DM.

The results of biopsies of the gastric mucosa showed that chronic gastritis with mild atrophy or without atrophy, are more common in Type 2 DM compared to Type 1 DM patients (Table 3). Metaplasia, dysplasia or H. Pylori infections were identified more often in Type 2 DM patients (25.9% and 27.1%) than in Type 1 DM patients (11.4%; $\chi^2=21.76; p<0.001$ and 22.8% $\chi^2=9.07; p=0.003$).

Table 3. The results of the study of biopsy of the gastric mucosa

Biopsy Results	Type 1 DM n (%)	Type 2 DM n (%)	$\chi^2; p$
Gastritis Inflammation 0	39 (34,2%)	183 (41,8%)	$\chi^2=14,03; p<0,001$
Gastritis Inflammation 1	59 (51,8%)	166 (38,1%)	$\chi^2=1,52; p=0,22$
Gastritis Inflammation 2	16 (14%)	75 (17,1%)	$\chi^2=6,54; p=0,01$
Gastritis Inflammation 3	–	13 (3%)	–
Atrophy 0	55 (48,2%)	135 (31%)	$\chi^2=0,19; p=0,67$
Atrophy 1	59 (51,8%)	244 (55,9%)	$\chi^2=12,8; p<0,001$
Atrophy 2	–	44 (10,1%)	–
Atrophy 3	–	13 (3%)	–
Metaplasia/Dysplasia	13 (11,4%)	113 (25,9%)	$\chi^2=21,76; p<0,001$
H. pylori infection	26 (22,8%)	118 (27,1%)	$\chi^2=9,07; p=0,003$
All Cases	114	436	

The data also shows that H. pylori infections were significantly more frequent in Type 2 DM than in Type 1 DM (4.3%; $\chi^2=16.07; p<0.001$). Simultaneous and combination of two diseases (UTI

+ H. Pylori infection) was recorded in 68 (5.9%) patients in Type 2 DM, which was significantly higher than in Type 1 DM patients. (3.5%; $\chi^2=4.43; p=0.04$) (Table 4).

Table 4. The frequency of urinary tract infections, *H. Pylori* infections and their combination in diabetes mellitus

Biopsy Results	Type 1 DM n=602	Type 2 DM n=1147	χ^2 ; p
UTI	190 (31,6%)	431 (37,6%)	$\chi^2=3,01$; p=0,08
<i>H. Pylori</i> Infection	26 (4,3%)	118 (10,3%)	$\chi^2=16,07$; p<0,001
UTI + <i>H. Pylori</i> Infection	21 (3,5%)	68 (5,9%)	$\chi^2=4,43$; p=0,04

Discussion

The results of this study have demonstrated that 31.6% of cases of Type 1 DM and in 37.6% of cases of Type 2 DM were positive for urinary tract infections. *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* were the causative agents of UTIs in about 40% of cases, and *Staphylococcus aureus* was 25%. The results of this study showed that there were no significant variances in pathogens based on the Types of DM. The treatment efficacy of Type 2 DM with pathogen verification showed an increase from 17.1% to 52% and in Type 1 DM patients, the data showed an increase in efficacy from 37.5% to 75%. The study data also showed a notable significance in successful treatment outcomes for DM patients being treated after pathogen verification and pathogen sensitivity based antibiotic treatment.

Asymptomatic bacterial infections are more common in DM in the presence of autonomic neuropathy due to chronic hyperglycemia [10, 11]. Due to the effectiveness of sensitive specific antimicrobial treatment for UTI, determining the sensitivity of the pathogens and selection of antibacterial agents based on the results of microbiological studies and local data on resistance can be an important treatment strategy [12, 13]. According to our previously published data, the highest sensitivity for enterobacteria (*E. coli*, *K. pneumoniae*) was noted to imipenem, amikacin and levofloxacin. *S. saprophyticus* and *E. faecalis* are more sensitive to levofloxacin, and vancomycin [14].

The study also revealed the high incidence rate of dyspeptic symptoms in Type 2 DM patients compared to Type 1 DM patients. And among the cases of for *H. pylori*, 22.8% were Type 1 DM and 27.1% were Type 2 DM. Combined infections of UTI and *H. Pylori* in Type 2 DM patients were 5.9 % of cases and was higher in Type 2 DM compared to Type 1 DM.

The findings of this study indicated that about 22% to 27% of cases of the DM patients tested had

H. pylori infection. Based on the available data on the relationship between metaplasia of the gastric mucosa and the presence of *H. Pylori* infections, the importance of effective eradication to reduce the risk of progression of precancerous lesions of the gastric mucosa are significant based on researches such as Hang Liu et. et al. [15].

Antibiotic resistance of *H. pylori* infection is also an important factor in the ineffectiveness of therapy. According to the recent studies, *H. pylori* resistance to major antimicrobials are noted in the global population as clarithromycin (19.71%), metronidazole (47.22%), amoxicillin (14.67%), tetracycline (11.7%), levofloxacin (18.94%) [16]. Also, a meta-analysis of 12 studies showed that individual selection of drugs based on the results of *H. pylori* resistance testing is more effective than the empirical prescription of 7-10-day courses of classical triple therapy (OR 1.16, 95% CI 1.10 to 1,23) [17, 18]. Thus, considering that *H. Pylori* infections are positive in almost 1 in 5 cases with DM, and also due to a significant amount of cases identified with combined UTI and *H. Pylori* infections, pathogen identification and culture sensitivity should be considered for better outcomes of treatments.

Conclusion

Based on the study, analyzed data has shown that verification of the causative pathogens of urinary tract infections, as well as the detection of *H. pylori* infection in Type 1 DM and Type 2 DM patients, are of significant relevance, especially in patients with Type 2 DM.

The results also point to the need for a more in-depth study of the issues of determining the tactics of diagnosing UTIs and *H. pylori* infection during routine examinations of patients with Type 1 and Type 2 DM, taking into account the characteristics of clinical manifestations against the background of complications of DM.

References

1. Uitrakul S, Aksonnam K, Srivichai P, Wichannarat S, Incomenoy S. The Incidence and Risk Factors of Urinary Tract Infection in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using SGLT2 Inhibitors: A Real-World Observational Study. *Medicines*. 2022;9(59). DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines9120059>

2. Carrillo-Larco RM, Anza-Ramírez C, Saal-Zapata G, et al. Type 2 diabetes mellitus and antibiotic-resistant infections: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2022;76:75-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2020-216029>
3. Alzahrani AM, Al Zaidi AA, Alzahrani SM, Binmahfouz SA, Farahat FM. Association between Type 2 diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection among Saudi patients attending National Guard Primary Health Care Centers in the Western Region, 2018. *J Family Community Med*. 2020;27(1):8-14. DOI: https://doi.org/10.4103/jfcm.JFCM_142_19
4. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(4):720-741. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.10.4.720>
5. Jinhu C, Yuling X, Liying Zh, Huijuan M. The Association between Helicobacter pylori Infection and Glycated Hemoglobin A in Diabetes: A Meta-Analysis. *Hindawi Journal of diabetic research*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3705264>
6. Chung GE, Heo NJ, Park MJ, Chung SJ, Kang HY, Kang SJ. Helicobacter pylori seropositivity in diabetic patients is associated with microalbuminuria. *World J Gastroenterol*. 2013;19. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i1.97>
7. Xin S, Changzhou C, Qi J, Xueyang C, Chaohui Y. The efficacy of Helicobacter pylori eradication in diabetics and its effect on glycemic control: A systematic review and meta-analysis. *National Library of Medicine*. 2021;26(2):e12781. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12781>
8. Lee JY, Kim N. Diagnosis of Helicobacter pylori by invasive test: histology. *Ann Transl Med*. 2015;3(1):10. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03>
9. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 May;107(21):361-367. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0361>
10. Bissong ME, Fon PN, Tabe-Besong FO, Akenji TN. Asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus patients in Southwest Cameroon. *Afr Health Sci*. 2013 Sep;13(3):661-666. DOI: <https://doi.org/10.4314/ahs.v13i3.20>
11. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Dec;1(5):205. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00205>
12. Tesfaye G, Fitsum W, Dadi M, Zelalem T. Prevalence, Antimicrobial Susceptibility Pattern, and Associated Factors of Urinary Tract Infections among Adult Diabetic Patients at Metu Karl Heinz Referral Hospital, Southwest Ethiopia. *International Journal of Microbiology*. 2018, Nov 1;2018:7591259. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7591259>
13. Yenehun Worku G, Belete Alamneh Y, Erku Abegaz W. Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infection and Antimicrobial Susceptibility Patterns Among Diabetes Mellitus Patients Attending Zewditu Memorial Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2021 Apr 15;14:1441-1454. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S298176>
14. Rusalenko MG, Shevchenko NI, Loginova OP. Urinary tract infections in diabetes: the significance of microbiological monitoring. *General medicine*. 2020;2(72):63-68.
15. Liu KS, Wong IO, Leung WK. Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21;22(3):1311-20. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1311>
16. Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A recent literature review. *World J Methodol*. 2015;5(3):164-174. DOI: <https://doi.org/10.5662/wjm.v5.i3.164>
17. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Muñoz N, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for Helicobacter pylori infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2447-2455. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv155>
18. Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-Helicobacter pylori therapy. *Terapevticheski Arkhiv*. 2017;89(8):5-12. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>

Information about authors / Информация об авторах

Mariya G. Rusalenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology (RRCRM & HE), Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4074-8657>

e-mail: mgrusalenko@list.ru

Mohamed Wisham, Endocrinologist, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology (RRCRM & HE), Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4148-4414>

e-mail: dr.vishams@gmail.com

Tatiana V. Konovalova, Endocrinologist, Gomel City Clinical Polyclinic №11, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8405-0563>

e-mail: tatanaskubakova2@gmail.com

Lubov V. Lischenko, Endocrinologist, Kalinkovichi Central District Hospital, Clinical Resident, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0023-6713>

e-mail: Lyuba.domanchuk@mail.ru

Irina G. Savasteeva MD, Methodologist, Head of the Department of State Registration, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology (RRCRM & HE), Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5722-6946>

e-mail: savasteeva69@gmail.com

Русаленко Мария Григорьевна, к.м.н., доцент, заместитель директора, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4074-8657>

e-mail: mgrusalenko@list.ru

Мохамед Вишам, врач-эндокринолог, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4148-4414>

e-mail: dr.vishams@gmail.com

Коновалова Татьяна Владимировна, врач-эндокринолог, ГУЗ «Гомельская городская клиническая поликлиника № 11», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8405-0563>

e-mail: tatanaskubakova2@gmail.com

Лыщенко Любовь Валерьевна, врач-эндокринолог, ГУЗ «Калинковичская центральная районная больница», Калинковичи, Беларусь; клинический ординатор, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0023-6713>

e-mail: Lyuba.domanchuk@mail.ru

Савастеева Ирина Георгиевна, врач-методист, заведующий отделением Государственного регистра, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5722-6946>

e-mail: savasteeva69@gmail.com

Natalia I. Shevchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Cell Technology Laboratory, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology (RRCRM & HE), Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0579-6215>

e-mail: shevchenkoni@bk.ru

Шевченко Наталья Ивановна, к.м.н., доцент, заведующая лабораторией клеточных технологий, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0579-6215>

e-mail: shevchenkoni@bk.ru

Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Mariya G. Rusalenko

e-mail: mgrusalenko@list.ru

Русаленко Мария Григорьевна

e-mail: mgrusalenko@list.ru

Поступила в редакцию / Received 27.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 11.11.2022

Принята к публикации / Revised 26.05.2023



Оценка уровня содержания кортизола в крови у пациентов с синдромом диабетической стопы

Е. Л. Ставчиков, И. В. Зиновкин, А. В. Марочков

Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить уровень кортизола в крови у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС), провести анализ возможности использования уровня кортизола как биохимического критерия диагностики и степени тяжести СДС.

Материалы и методы. Выполнено нерандомизированное исследование 59 пациентов, которых разделили на две группы: пациенты с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени, не имеющие в анамнезе сахарного диабета (СД), и пациенты с СДС. Производился забор венозной крови натощак для определения уровня кортизола, С-реактивного белка, гликированного гемоглобина, общего белка и гемоглобина.

Результаты. Полученные нами данные продемонстрировали, что уровень кортизола в крови был статистически значим ($p < 0,05$) больше и выше нормы у пациентов опытной группы с СДС (701,69 (626,44; 904,63) нмоль/л) при сравнении с пациентами контрольной группы с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени, не имеющими в анамнезе СД (423,7 (326,5; 516,20) нмоль/л). Содержание уровня кортизола в крови у пациентов с СДС статистически значимо снизилось через 5 суток после лечения и составило 382,26 нмоль/л. У пациентов с СД 2 типа и с осложнением в виде СДС индекс массы тела (ИМТ) ($r = 0,946$; $p < 0,01$) коррелирует с уровнем содержания в крови кортизола. У пациентов с СДС определение содержания в крови кортизола имеет наибольшую диагностическую ценность в качестве биохимического критерия СДС по сравнению с другими исследуемыми показателями (AUC — 0,915, $p = 0,037$). Содержание кортизола у пациентов с СДС постепенно повышается с увеличением категории по классификации Техасского университета.

Заключение. Определение уровня содержания в крови кортизола может быть полезным при диагностике СДС, а также для определения степени поражения мягких тканей нижних конечностей.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, кортизол, критерии

Вклад авторов. Ставчиков Е.Л.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование; Зиновкин И.В.: анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование; Марочков А.В.: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей медицинского оборудования авторы не получали.

Для цитирования: Ставчиков Е.Л., Зиновкин И.В., Марочков А.В. Оценка уровня содержания кортизола в крови у пациентов с синдромом диабетической стопы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):42–48. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-06>

Assessment of blood cortisol levels in patients with diabetic foot syndrome

Zhenya L. Stavchikov, Igor V. Zinovkin, Alexey V. Marochkov

Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus

Abstract

Objective. To study blood cortisol level in patients with diabetic foot syndrome (DFS), to analyze the possibility of using cortisol level as a biochemical criterion of diagnosis and severity of DFS.

Materials and methods. A non-randomized study was performed on 59 patients, who were divided into two groups: patients with the 3rd degree deforming arthritis of the knee joint without a history of diabetes mellitus (DM) and patients with DFS. Venous blood was collected on an empty stomach to determine the levels of cortisol, C-reactive protein, glycosylated hemoglobin, total protein, and hemoglobin.

Results. Our data demonstrated that the blood cortisol level was statistically significantly higher ($p < 0.05$) and higher than normal in the experimental group of patients with DFS (701.69 (626.44; 904.63) nmol/L) when compared with the control group of patients with 3rd degree deforming knee joint arthrosis without a history of DM (423.7 (326.5; 516.20) nmol/L). Blood cortisol levels in patients with DFS decreased statistically significantly in 5 days after the treatment and was 382.26 nmol/L. Body mass index (BMI) ($r = 0.946$; $p < 0.01$) correlated with blood cortisol levels in patients with type 2 diabetes and with a complication of DFS. In patients with DFS, determination of blood cortisol content has the greatest diagnostic value as a biochemical criterion of DFS compared with other studied parameters (AUC, 0.915; $p = 0.037$). Cortisol content in patients with DFS gradually increases with the increase in the classification category of the University of Texas.

Conclusion. Determining the level of cortisol in blood can be useful in the diagnosis of DFS, as well as to determine the degree of soft tissue damage of the lower extremities.

Keywords: *diabetic foot syndrome, cortisol, criteria*

Author contributions. Stavchikov Zh.L.: development of the concept and design of the study, collection of material, analysis of the data obtained, text preparation, editing; Zinovkin I.V.: analysis of the received data, text preparation, editing; Marochkov A.V.: development of the concept and design of the study, analysis of the data obtained, text editing.

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

Funding. The authors did not receive any financial support from medical equipment manufacturing companies.

For citation: Stavchikov ZhL, Zinovkin IV, Marochkov AV. Assessment of blood cortisol levels in patients with diabetic foot syndrome. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):42–48. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-06>

Введение

Согласно данным Международной федерации диабета (IDF), численность пациентов с СД в мире к концу 2019 г достигла 537 млн человек, по прогнозам экспертов, к 2045 г. она может превысить 700 млн человек. Также смертность к 2030 г., ассоциированная с СД, может переместиться с одиннадцатого на седьмое место среди причин общей смертности в мире [1].

У пациентов с СД в 80 % случаев развивается СДС, который в половине случаев заканчивается ампутацией одной либо обеих нижних конечностей [2]. Актуальность изучения СДС обусловлена тем, что смертность пациентов составляет 44–50 %, а лечение гнойно-деструктивных поражений нижних конечностей требует значительных материальных затрат. СДС трудно поддается лечению, вследствие чего выставляются показания к большой ампутации нижней конечности в 15–40 раз чаще, чем при других заболеваниях [3].

Нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к избыточной секреции кортизола и к инсулинорезистентности, способствующими развитию СД 2 типа [4]. Несмотря на то, что увеличение содержания глюкокортикоидов приводит к развитию СД 2 типа и появлению метаболического синдрома, взаимосвязь между уровнем содержания кортизола и развитием осложнений у пациентов с СД 2 типа остается малоизученной [5, 6].

В случае подтверждения патогенетической роли эндогенного кортизола в развитии и в прогрессировании СД 2 типа могут открыться новые

перспективы не только в профилактике, но и в лечении данного заболевания. Возможность влияния на инсулинорезистентность путем снижения уровня кортизола в крови позволит сократить количество фармакологических групп препаратов, принимаемых данной категорией пациентов, а также целенаправленно подходить к разработке методов профилактики осложнений данного заболевания [7].

Выявлена тенденция к высокой секреции кортизола у пациентов с диабетической ретинопатией и с сердечно-сосудистыми осложнениями [8]. Однако Chiodini с соавт. отмечают, что ряд исследований не продемонстрировал каких-либо изменений секреции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при СД 2 типа [9].

В базах данных PubMed за период 2013–2022 гг. при поиске с введением ключевых слов «кортизол» (cortisol) зарегистрировано 26385 публикаций по исследованию уровня содержания кортизола у пациентов с различными заболеваниями. А при поиске с введением ключевых слов «кортизол» и «синдром диабетической стопы» (DFS) за период 2013–2022 гг. зарегистрировано три публикации.

Учитывая актуальность проблемы и противоречивость данных, представляется целесообразным поиск наиболее важных диагностических критериев, которые могут оказаться информативными для выявления осложнений у пациентов с СД 2 типа, а также нами запланировано изучить оценку уровня содержания кортизола в крови у пациентов с СДС.

Цель исследования

Изучить уровень кортизола в крови у пациентов с СДС, провести анализ возможности использования уровня кортизола как биохимического критерия диагностики и степени тяжести СДС.

Материалы и методы

Выполнено нерандомизированное исследование пациентов с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени (группа контроля — пациенты, не имеющие в анамнезе СД, у них отсутствуют гнойно-некротические изменения мягких тканей нижних конечностей) и пациентов с СДС (опытная группа). Пациенты находились на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии и в травматологическом отделении УЗ «Могилевская областная клиническая больница» в период с 2018 по 2021 г. Наша работа одобрена комитетом по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница». У каждого пациента взято письменное информированное согласие на забор венозной крови для определения лабораторных и биохимических показателей.

Критерии включения в исследование: 1) пациенты, поступившие в плановом порядке в травматологическое отделение с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени для тотального эндопротезирования коленного сустава; 2) пациенты с СДС.

Критерии исключения: 1) наличие у пациентов заболеваний сердца в стадии суб- и декомпенсации, заболевания легких, печени, почек и надпочечников в стадии декомпенсации; 2) пациенты с гематологическими и онкозаболеваниями; 3) наличие у пациентов с деформирующим артрозом коленного сустава в анамнезе СД.

Пациентам с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени выполнялось на следующие сутки от момента поступления тотальное эндопротезирование коленного сустава под спинальной анестезией. В послеоперационном периоде пациент находился в общесоматическом стационаре, ему выполнялись ежедневные перевязки, он получал обезболивающую, антибактериальную терапию, профилактику тромбозомболических осложнений. Пациентам с СДС выполнялись ежедневные перевязки, они получали профилактику ангиопатии и полинейропатии, антибиотикотерапию согласно посеву чувствительности, а также по показаниям им выполнялась некрэктомия на следующие сутки от момента поступления в стационар.

Пациентам проводился забор венозной крови натощак в 9:00 на следующих этапах: 1-й этап — при поступлении в стационар;

2-й этап — на 5-е сутки после стационарного лечения; 3-й этап — на 10-е сутки. Определялся уровень кортизола, С-реактивного белка (СРБ), гликированного гемоглобина (HbA1), общего белка и гемоглобина. Исследование на содержание кортизола выполняли с помощью иммуноферментного анализатора Sunrise Tecan (Австрия). С целью определения содержания СРБ, HbA1, общего белка использовали биохимический анализатор AU 680 («Bechman Coulter», США). Лабораторные анализаторы XP-300 («Sysmex Corporation», Япония), ABL 800 FLEX («Radiometer Medical», Дания) использовались для определения гемоглобина. Определяли уровень СРБ, HbA1 методом иммунотурбидиметрического анализа, а уровень общего белка, гемоглобина — колориметрическим методом [10].

В исследовании приняли участие 59 пациентов. Вся выборка была ретроспективно разделена на две группы: 1-я группа (n = 44) — пациенты с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени, 2-я группа (n = 15) — пациенты с СД 2 типа с осложнением в виде СДС (таблица 1).

У обследованных пациентов выявлены следующие типы СДС: нейроишемическая форма — 8 человек (53,3 %), нейропатическая форма — 4 (26,6 %), ишемическая форма — 3 пациента (20,1 %). Площадь раневых дефектов составила $50,36 \pm 3,98$ см².

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программ Microsoft Excel, 2018, «Statistica», 7.0 и IBM SPSS Statistics 22. Соответствие данных закону нормального распределения определяли по критерию Шапиро – Уилкса. Данные представлены в виде медианы и квартилей (распределение, отличное от нормального по всем данным). Для сравнения независимых переменных применяли критерии Манна – Уитни. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Степень зависимости между переменными устанавливали при помощи корреляционного коэффициента Спирмена R.

С целью оценки диагностической значимости кортизола выполняли логистический регрессионный анализ, далее на основании полученных данных производили построение характеристических кривых (ROC-кривых), а также рассчитали площадь под кривой (AUC), чувствительность и специфичность.

Результаты и обсуждение

Проанализированы общие характеристики и экспериментальные параметры (данные анализа крови) пациентов в обеих группах, результаты которых представлены в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика и экспериментальные параметры (данные анализа крови) пациентов в исследуемых группах

Table 1. General characteristics and experimental parameters (blood test data) of patients in the study groups

Показатели	1-я группа, Me (25 %; 75 %), n = 44	2-я группа, Me (25 %; 75 %), n = 15	Уровень значимости различий, p
Пол: муж., n/% жен., n/%	8/18,19 36/81,81	13/86,67 2/13,33	< 0,05
Возраст, лет	64,0 (59,0; 68,0)	62,0 (59,0; 66,0)	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	23,89 (22,31; 25,40)	25,42 (22,97; 32,78)	> 0,05
Кортизол, нмоль/л	423,7 (326,5; 516,20)	701,69 (626,44; 904,63)	< 0,05
Гемоглобин, г/л	126,5 (116,75; 132,0)	127,0 (123,5; 142,5)	> 0,05
Общий белок, г/л	74,5 (71,87; 77,03)	71,82 (67,52; 75,0)	< 0,05
Альбумин, г/л	42,82 (41,2; 44,12)	36,72 (32,84; 38,46)	< 0,05
СРБ, мг/л	3,44 (0,9; 6,5)	39,54 (7,41; 78,98)	< 0,05

Выявлено, что пациенты 1-й и 2-й группы не различались по возрасту и ИМТ. В 1-й группе отмечено статистически значимо больше пациентов женского пола ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы статистически выше оказался уровень содержания в крови кортизола, СРБ и ниже уровни содержания в крови общего белка и альбумина ($p < 0,05$).

Исследована динамика содержания уровня кортизола в крови у пациентов с СДС. На 1-м этапе уровень содержания кортизола в крови составил 701,69 (626,44; 904,63), на 2-м этапе — 382,26 (340,86; 507,84) нмоль/л

($p < 0,05$), на 3-м этапе — 405,72 (361,56; 543,72) нмоль/л ($p > 0,05$).

После выполнения пациентам с СДС некрэктомии на нижних конечностях уровень кортизола снизился, при дальнейшем выполнении ежедневных перевязок, профилактики ангиопатии и полинейропатии, антибиотикотерапии уровень кортизола в крови не изменялся.

Произведен корреляционный анализ уровня содержания кортизола в крови с возрастом и ИМТ у пациентов 1-й и 2-й группы, а также с уровнями гемоглобина, общего белка, альбумина и СРБ. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Корреляционный анализ уровня содержания кортизола в крови у пациентов 1-й и 2-й группы

Table 2. Correlation analysis of the level of cortisol in the blood of patients of the 1st and 2nd group

Исследуемые показатели	Уровень содержания кортизола в крови, нмоль/л			
	1-я группа		2-я группа	
	r	p	R	p
Возраст, лет	0,084	> 0,05	-0,196	> 0,05
ИМТ (кг / м ²)	0,159	> 0,05	0,946	< 0,01
Гемоглобин, г/л	-0,075	> 0,05	-0,076	> 0,05
Общий белок, г/л	0,227	> 0,05	0,282	> 0,05
Альбумин, г/л	-0,05	> 0,05	0,118	> 0,05
СРБ, мг/л	0,007	> 0,05	-0,200	> 0,05
HbA1, %	—	—	-0,294	> 0,05

Корреляционный анализ Спирмена показал, что в 1-й группе все исследуемые показатели не коррелируют с уровнем содержания в крови кортизола. В свою очередь, во 2-й группе показатель ИМТ ($r = 0,946$; $p < 0,01$) коррелирует с уровнем содержания в крови кортизола.

Проведен логистический регрессионный анализ для определения потенциала использо-

вания лабораторного критерия СДС. Пороговое значение было взято, когда в нашем исследовании уравновесились чувствительность и специфичность. Результаты анализа ROC-кривых для лабораторных критериев на этапах исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты анализа ROC-кривых для исследуемых показателей у пациентов с СДС
Table 3. Results of the analysis of ROC curves for the studied parameters in patients with DFS

Уровень содержания	AUC (95 % ДИ)	p	Порог	Se	Sp
Гемоглобин, г/л	0,678 (0,508–0,848)	0,087	129,5	66,7	34,1
Общий белок, г/л	0,330 (0,172–0,489)	0,081	74,04	30,8	56,8
Альбумин, г/л	0,129 (0,000–0,275)	0,074	40,37	18,2	81,4
СРБ, мг/л	0,743 (0,537–0,948)	0,015	16,3	66,7	22,2
Кортизол, нмоль/л	0,915 (0,842–0,988)	0,037	603,55	86,7	13,6

Примечание. Se (sensitivity) — чувствительность (%), Sp (specificity) — специфичность (%), AUC (area under the curve) — площадь под ROC-кривой, 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

Установлено, что уровень кортизола в крови имел самую высокую AUC и наибольшую статистическую диагностическую значимость в группе пациентов с СДС. Площадь под ROC-кривой для уровня содержания кортизола в крови была наи-

большой (0,915), 95 % доверительный интервал 0,842–0,988, $p = 0,037$, чувствительность — 86,7 %, специфичность — 13,6 %. ROC-кривая для уровня содержания кортизола в крови как критерия диагностики СДС представлена на рисунке 1.

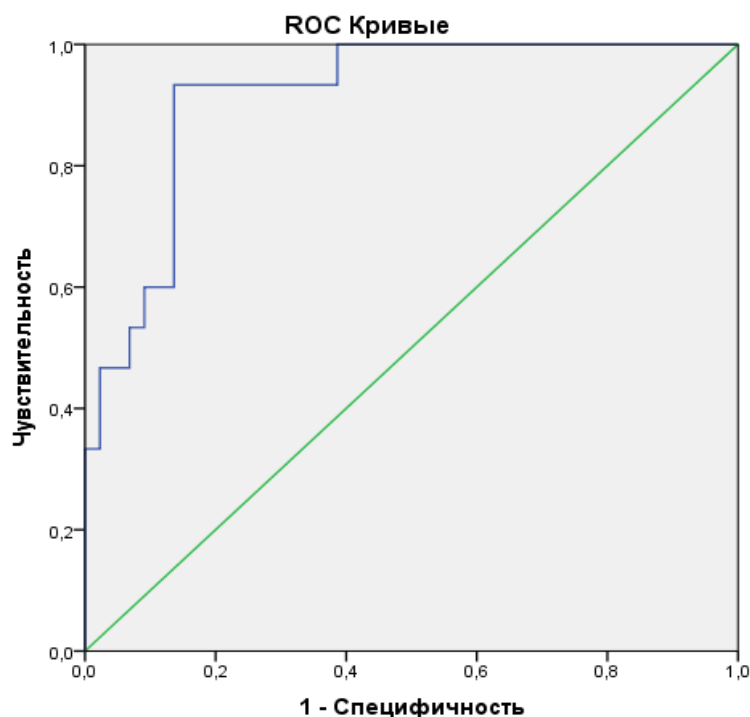


Рисунок 1. ROC-кривая уровня содержания кортизола в крови
Figure 1. ROC-cortisol level curve in the blood

В настоящее время наиболее широко используется классификация Техасского университета по степени выраженности поражения тканей стопы при СДС [11]. Пациентов с СДС мы распределили по категориям риска возможной ампутации нижней конечности по данной классификации, где определили содержание кортизола в крови. Уровень кортизола был равен у пациентов 1–3-й категории ($n = 4$) — 603,5 (572,1; 609,6) нмоль/л, у пациентов 4–6-й категории — 798,5 (699,9; 763,4) нмоль/л ($p < 0,05$). При этом обнаружено, что содержание кортизола у пациентов с СДС постепенно повышается с увеличением категории классификации Техасского университета, что может быть полезно для определения степени поражения мягких тканей.

Мы пришли к выводу, что определение уровня содержания в крови кортизола может быть полезным не только при диагностике СДС, а также может быть использовано с целью определения степени поражения мягких тканей нижних конечностей.

Площадь под ROC-кривой выявлена также большая (AUC 0,743) и для уровня содержания СРБ в крови. Обнаружено, что в опытной группе (39,54 (7,41;78,98)) уровень СРБ в крови был больше, чем в контрольной группе (3,44 (0,9;6,5)), что свидетельствует о более выраженном системном воспалении у пациентов с СДС. Исследована динамика содержания уровня СРБ в крови у пациентов с СДС: на 2-м этапе — 27,47 (3,91; 55,21) нмоль/л ($p < 0,05$), на 3-м этапе — 12,46 (8,81; 32,15) нмоль/л ($p < 0,05$).

Прогностической роли кортизола уделено внимание в ряде статей зарубежных и отечественных авторов. В частности, в исследовании Zhu et al. [12] представлен обзор литературных данных по ключевому ферменту 11 β -гидроксилазе (CYP11B1), который считается ответственным за последнюю стадию биосинтеза кортизола. Обнаружены полезные эффекты снижения уровня кортизола для заживления раневых поверхностей, что послужило поводом применять ингибиторы CYP11B1 для лечения хронических ран.

Определение уровня кортизола у больных с синдромом диабетической стопы исследовано

Фаттаховым с соавт. [13]. Было установлено, что повышенный уровень кортизола был у всех больных СД 2 типа независимо от формы СДС. Наиболее высокая концентрация кортизола была у больных со смешанной формой СДС и длительностью заболевания СД 2 типа более пяти лет.

Нами же была продемонстрирована количественная оценка уровня содержания кортизола в крови у пациентов с СДС на разных этапах и в соответствии с тяжестью поражения мягких тканей нижних конечностей. Произведен корреляционный анализ уровня содержания кортизола в крови у пациентов без СД и с СДС, а также логистический регрессионный анализ для потенциала использования кортизола для диагностики СДС.

Заключение

Содержание кортизола в крови значительно выше ($p < 0,05$) у пациентов с СДС (701,69 (626,44; 904,63)) по сравнению с пациентами с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени (423,7 (326,5; 516,20)). В случае СДС среднее значение данного показателя было выше нормы.

Содержание кортизола в крови у пациентов с СДС после выполнения некрэктомии на нижних конечностях, профилактики ангиопатии и полинейропатии, антибиотикотерапии и ежедневных перевязок статистически значимо снизилось через пять суток и составило 382,26 нмоль/л.

У пациентов с СД 2 типа с осложнением в виде СДС показатель ИМТ ($r = 0,946$; $p < 0,01$) коррелирует с уровнем содержания в крови кортизола.

У пациентов с СДС определение содержания в крови кортизола имеет наибольшую диагностическую ценность в качестве биохимического критерия СДС по сравнению с другими исследуемыми показателями (AUC — 0,915, $p = 0,037$). Изучение уровня содержания в крови кортизола также может быть полезно для определения степени поражения мягких тканей нижних конечностей.

Список литературы / References

1. International Diabetes Federation [Electronic resource]. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021. [date of access 2023 January]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
2. Биглова А.Ф., Галимов О.В., Вагизова Г.И., Ханов В.О., Ишметов В.Ш. Первый опыт применения радионуклидного метода диагностики для оценки эффективности лечения пациентов с синдромом диабетической стопы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021;(1):41-45.
Biglova AF, Galimov OV, Vagizova GI, Khanov VO, Ishmetov VSh. The first experience of using the radionuclide diagnostic method to evaluate the effectiveness of the treatment of patients with diabetic foot syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2021;16(1):41-45. (In Russ.).
3. Стяжкина С.Н., Неклюдова А.С., Давтян М.Б. Особенности клинического течения, диагностики и лечения синдрома диабетической стопы. *StudNet*. 2020;(2):326-330.
Styazhkina CN, Neklyudova AS, Davtyan MB. Features of manifestation, diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. *StudNet*. 2020;3(2):326-330. (In Russ.).
4. Champaneri S, Xu X, Carnethon MR, Bertoni AG, Seeman T, Diez Roux A, Golden SH. Diurnal salivary cortisol and urinary catecholamines are associated with diabetes mellitus: the Multi-

Ethnic Study of Atherosclerosis. *Metabolism*. 2012 Jul;61(7): 986-995.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.11.006>

5. Kluwe B, Ortiz R, Odei JB, Zhao S, Kline D, Brock G, et al. The association of cortisol curve features with incident diabetes among whites and African Americans: The CARDIA study. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Jan;123:105041.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105041>

6. Маркевич Д.П., Марочков А.В. Контроль содержания кортизола как компонент комплексного анестезиологического мониторинга у пациентов с черепно-мозговой травмой. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;(6):693-698.

Markevich DP, Marochkov AV. Control of cortisol content as a component of complex anesthetic monitoring in patients with traumatic brain injury. *Journal of Grodno State Medical University*. 2019;17(6):693-698. (In Russ.).

7. Черныш П.П., Акбаров З.С., Каюмов У.К., Хайдарова Ф.А., Максимова Н.Н. Взаимосвязь степени инсулинорезистентности и уровня эндогенного кортизола у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;(36):119-122.

Chernysh PP, Akbarov ZS, Kayumov UK, Khaydarova FA, Maksutova NN. The relationship between the degree of insulin resistance and the level of endogenous cortisol in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2011;4(36):119-122. (in Russ.).

8. Oltmanns KM, Dodt B, Schultes B, Raspe HH, Schweiger U, Born J, Fehm HL, Peters A. Cortisol correlates with metabolic

disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol*. 2006 Feb;154(2):325-331.

DOI: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02074>

9. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):83-88.

DOI: <https://doi.org/10.2337/dc06-1267>

10. Лелевич С.В. Клиническая биохимия: учебное пособие для студентов специальности 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело». Гродно: ГрГМУ; 2017. 304 с.

Lelevich SV. Clinical biochemistry: a textbook for students of the specialty 1-79 01 04 «Medical diagnostic business». Grodno: GrGMU; 2017. 304 p. (In Russ.).

11. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*. 1996 Nov-Dec;35(6):528-531.

DOI: [https://doi.org/10.1016/s1067-2516\(96\)80125-6](https://doi.org/10.1016/s1067-2516(96)80125-6)

12. Zhu W, Chen Z, Li Q, Tan G, Hu G. Inhibitors of 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) for Treating Diseases Related to Excess Cortisol. *Curr Med Chem*. 2016;23(6):623-633.

DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867323666160122114947>

13. Фаттахов В.Л., Винник Ю.С., Овчинникова В.П. Исследование уровня кортизола у больных синдромом диабетической стопы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2006;(3):50-52.

Fattakhov VL, Vinnik YuS, Ovchinnikova VP. Study of cortisol levels in patients with diabetic foot syndrome. *Siberian Medical Review*. 2006;40(3):50-52. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about authors

Ставчиков Евгений Леонидович, врач-хирург отделения гнойной хирургии, УЗ «Могилевская областная клиническая больница», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-5274>

e-mail: stavchikov3@yandex.ru

Зиновкин Игорь Валерьевич, врач-хирург (заведующий), УЗ «Могилевская областная клиническая больница», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4168-3183>

Марочков Алексей Викторович, д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий научно-практическим отделом, УЗ «Могилевская областная клиническая больница», Могилев, Беларусь

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

Zhenya L. Stavchikov, Surgeon at the Department of Purulent Surgery, Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-5274>

e-mail: stavchikov3@yandex.ru

Igor V. Zinovkin, Surgeon (Head), Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4168-3183>

Alexey V. Marochkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Anesthesiologist-resuscitator, Head of the Scientific and Practical Department, Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus

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

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ставчиков Евгений Леонидович

e-mail: stavchikov3@yandex.ru

Zhenya L. Stavchikov

e-mail: stavchikov3@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 25.04.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 26.10.2022

Принята к публикации / Revised 26.05.2023

УДК 616.153.455-008.61:616.12-005.4-036.11

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-07>

Транзиторная гипергликемия при острых формах ишемической болезни сердца

Н. А. Никулина¹, Е. А. Акулова¹, Э. А. Доценко², Н. Б. Кривелевич¹,
С. Г. Сейфидинова¹, А. А. Ковалев¹, Д. Д. Зинкевич¹, Д. А. Пономаренко¹,
С. П. Тишков¹, А. Н. Ковальчук¹, Ю. В. Репина²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Выявить особенности транзиторной гипергликемии в динамике при острых формах ишемической болезни сердца у пациентов без нарушений гликемического обмена.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 178 медицинских карт стационарного пациента с острыми формами ишемической болезни сердца: трансмуральным инфарктом миокарда (ИМ), субэндокардиальным ИМ, нестабильной стенокардией — исходно экстренно госпитализированных и далее находившихся на лечении в учреждении «Гомельский областной клинический кардиологический центр» в 2021–2022 гг. Всем пациентам выполнялось обследование и лечение в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения [1]. Оценивался уровень глюкозы крови из вены в динамике при поступлении в первые часы заболевания не натощак, затем натощак на 1-, 2-, 3-, 4- и 5-е сутки; по данным ЭхоКГ на 1–3-и сутки учитывалась фракция выброса (ФВ), индекс локальной сократимости (ИЛС). Пациенты были разделены на группы в зависимости от заболевания, уровня глюкозы в крови при поступлении в стационар (не требующий медикаментозной коррекции — 4,1–10,9 ммоль/л, требующий медикаментозной коррекции — 11 ммоль/л и выше [1]) и наличия/отсутствия подъема уровня глюкозы крови в 1-е сутки госпитализации (1-е сутки заболевания).

Результаты. Транзиторная гипергликемия при острых формах ишемической болезни сердца у пациентов без нарушений гликемического обмена наиболее выражена при трансмуральном ИМ, гипергликемия более 11,0 ммоль/л встречается в 7 % случаев всех трансмуральных ИМ, из них в 28,5 % сохраняется на 1-е сутки, что требует продолжения медикаментозной коррекции. Относительная нормализация глюкозы при исходных значениях глюкозы до 11 ммоль/л происходит на 2-е сутки, с тенденцией при трансмуральном инфаркте миокарда и уровне глюкозы более 11 ммоль/л — на 3-и сутки, ИМ и эпизодом подъема уровня глюкозы в динамике — на 4-е сутки ИМ.

Для транзиторной гипергликемии при субэндокардиальном ИМ и нестабильной стенокардии не характерно повышение показателя глюкозы более 11,0 ммоль/л, с относительной нормализацией на 2-е сутки, при этом при ИМ наблюдаются более высокие уровни глюкозы при поступлении по сравнению с таковыми при нестабильной стенокардии.

Заключение. Транзиторная гипергликемия более 11 ммоль/л при трансмуральном ИМ у пациентов без нарушений гликемического обмена в 28,5 % случаев сохраняется на 1-е сутки ИМ, что требует продолжения медикаментозной коррекции гипергликемии. Для субэндокардиального ИМ и нестабильной стенокардии не характерно возникновение случаев транзиторной гипергликемии, требующей медикаментозной коррекции, с относительной нормализацией показателя ко 2-м суткам.

Ключевые слова: острые формы ишемической болезни сердца, транзиторная гипергликемия, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия

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: Никулина Н.А., Акулова Е.А., Доценко Э.А., Кривелевич Н.Б., Сейфидинова С.Г., Ковалев А.А., Зинкевич Д.Д., Пономаренко Д.А., Тишков С.П., Ковальчук А.Н., Репина Ю.В. Транзиторная гипергликемия при острых формах ишемической болезни сердца. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):49–58. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-07>

Transient hyperglycemia in acute coronary heart disease

Natalia A. Nikulina¹, Ekaterina A. Akulova¹, Edward A. Dotsenko²,
Natalia B. Krivelevich¹, Svetlana G. Seifidinova¹,
Alexey A. Kovalev¹, Darya D. Zinkevich¹, Darya A. Ponomarenko¹,
Sergey P. Tishkov¹, Anna N. Kavalchuk¹, Yulia V. Repina²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To identify the features of transient hyperglycemia in dynamics in acute coronary heart disease in patients without impaired glycemetic metabolism.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of 178 medical records of inpatients with acute forms of coronary heart disease: transmural myocardial infarction (MI), subendocardial MI, unstable angina - initially urgently hospitalized and further treated in the institution "Gomel Regional Clinical Cardiology Center" in 2021-2022. All the patients were examined and treated in accordance with the clinical protocol for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system [1]. Venous blood glucose level in dynamics was measured at hospitalization during the first hours of the disease not on an empty stomach and then on an empty stomach on the 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th day; according to EchoCG data on the 1st-3rd day included the ejection fraction (EF) and local contractility index (LCI). The patients were divided into groups depending on the disease, blood glucose level at hospital admission (not requiring pharmacological correction 4.1–10.9 mmol/l, requiring pharmacological correction 11 mmol/l and more [1]) and the presence/absence of a rise in blood glucose levels on the first day of hospitalization (the 1st day of the diseases).

Results. Transient hyperglycemia in acute forms of coronary heart disease in patients without impaired glycemetic metabolism is most evident with transmural MI, hyperglycemia of more than 11.0 mmol / l occurs in 7% of cases of all transmural MI, of which 28.5% persists on the 1st day, which requires continued pharmacological correction. Relative normalization of glucose at initial glucose values up to 11 mmol/l occurs on the 2nd day, with a tendency in transmural myocardial infarction and glucose levels over 11 mmol/l - on the 3rd day, of MI and an episode of glucose level rise in dynamics — on the 4th day of MI.

Transient hyperglycemia with subendocardial MI and unstable angina is not characterized by an increase in glucose more than 11.0 mmol/l, with relative normalization on the 2nd day, while higher glucose levels are observed at admission compared to those with unstable angina.

Conclusion. Transient hyperglycemia over 11 mmol/l in transmural MI in patients without glycemetic metabolism disorders in 28.5% of cases remains on the 1st day of MI, which requires continued medication correction of hyperglycemia. Subendocardial MI and unstable angina are not characterized by the occurrence of transient hyperglycemia, requiring pharmacological correction, with relative normalization of the index by 2nd day.

Keywords: acute forms of coronary heart disease, transient hyperglycemia, myocardial infarction, unstable angina

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: Nikulina NA, Akulova EA, Dotsenko EA, Krivelevich NB, Seifidinova SG, Kovalev AA, Zinkevich DD, Ponomarenko DA, Tishkov SP, Kovalchuk AN, Repina YuV. Transient hyperglycemia in acute coronary heart disease. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):49–58. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-07>

Введение

Транзиторная гипергликемия при острых формах ишемической болезни сердца является неотъемлемой ее частью и возникает в результате развития стрессовой ситуации в организме. Выявлено, что гипергликемия при остром коронарном синдроме ухудшает прогноз за счет увеличения зоны повреждения, повышения гиперкоагуляции и тромбообразования в зоне атеросклеротической бляшки [2]. У пациентов со стрессовой гипергликемией наблюдаются более

выраженные нарушения системного воспаления, изменения со стороны системы гемостаза, более тяжелое течение ИМ [3]. При уровне глюкозы выше 7,2 ммоль/л [4], $\geq 7,77$ ммоль/л [5] отмечалась более высокая внутригоспитальная летальность при ИМ у пациентов без сахарного диабета в анамнезе. Выявлена взаимосвязь между значениями гипергликемии натощак и риском развития сердечной недостаточности после ИМ [4], при этом высокий уровень гликемии при поступлении также является независимым предиктором

госпитальной летальности, развития основных неблагоприятных кардиальных событий и феномена no-reflow у пациентов с ИМ, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству [5, 6]. По литературным данным, в остром периоде ИМ у 44,4 % пациентов выявляется транзиторная гипергликемия, у 11,3 % — гипогликемия, у 44,3 % сохраняется изогликемия; сохраняющиеся изменения уровня глюкозы сопровождаются более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, структурными и метаболическими нарушениями в миокарде и имеют неблагоприятное прогностическое значение [7]. Есть предположение, что острая реакция гомеостаза глюкозы на стресс снижается к 4–5-м суткам ИМ [4]. При этом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявлено, что длительная глюкозотоксичность и липотоксичность способствуют дисфункции миокарда, прогрессированию ишемии миокарда [8], ухудшая клиническое течение ИМ и прогноз [9]. Возникает необходимость коррекции транзиторной гипергликемии как при поступлении пациента, так и при дальнейшем его лечении [10, 11, 12], оказания влияния на риски сердечно-сосудистых осложнений [13, 14]. С этих позиций практически врачу важно знать особенности течения транзиторной гипергликемии в динамике с учетом возможных подъемов уровня глюкозы в процессе лечения заболевания с целью их своевременного выявления и медикаментозной коррекции. В связи с этим представляется важным изучить особенности транзиторной гипергликемии в динамике при острых формах ишемической болезни сердца.

Цель исследования

Выявить особенности течения транзиторной гипергликемии в динамике при острых формах ишемической болезни сердца.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 178 медицинских карт стационарного пациента с острыми формами ишемической болезни сердца: трансмуральным ИМ, субэндокардиальным ИМ, нестабильной стенокардией — исходно экстренно госпитализированных и далее находившихся на лечении в учреждении «Гомельский областной клинический кардиологический центр» в 2021–2022 гг. Критерии исключения: сахарный диабет 1 и 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение 1–3-й степени, ОРВИ, инфекция COVID-19, пневмония, болезни поджелудочной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, системные заболевания соединительной ткани, обострение хронического пиелонефрита, цистита, острый подагрический артрит.

Всем пациентам выполнялось обследование и лечение в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения [1]. В лечении применялись нитраты, наркотические анальгетики, антиагреганты, антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны), статины, ингибиторы протонного насоса, блокаторы кальциевых каналов, раствор натрия хлорида, оксигенотерапия. В изучаемый период (первые пять суток) в лечении не использовался раствор глюкозы и препараты, способные повлиять на метаболизм глюкозы (гормональные и метаболические лекарственные средства).

Пациенты были разделены на группы в зависимости от заболевания, уровня глюкозы в крови при поступлении в стационар (не требующий медикаментозной коррекции — 4,1–10,9 ммоль/л, требующий медикаментозной коррекции — 11 ммоль/л и выше [1]) и наличия/отсутствия подъема уровня глюкозы крови на 1-е сутки госпитализации (1-е сутки заболевания). Случаев гипогликемии ниже уровня 4,1 ммоль/л в анализируемых группах выявлено не было. Референтные значения глюкозы крови из вены натощак составили 4,1–5,9 ммоль/л.

Сформированы нижеприведенные группы.

Среди пациентов с острым трансмуральным ИМ (группа Т, n = 100):

Группу Т1 составили 93 пациента, уровень глюкозы при поступлении — 4,1–10,9 ммоль/л, т. е. не требовалось медикаментозной коррекции гликемии. Из них у 84 пациентов наблюдалось снижение уровня глюкозы на 1-е сутки относительно уровня при поступлении (группа Т1 без подъема глюкозы на 1-е сутки), у 9 пациентов наблюдался подъем уровня глюкозы/сохранение его на исходном уровне на 1-е сутки относительно поступления (группа Т1 с подъемом глюкозы на 1-е сутки).

Группу Т2 составили 7 пациентов, уровень глюкозы у которых при поступлении составлял 11 ммоль/л и выше, из них у 6 пациентов произошло снижение уровня глюкозы на 1-е сутки относительно уровня при поступлении (группа Т2 без подъема глюкозы на 1-е сутки), у одного пациента уровень глюкозы стал выше на 1-е сутки относительно поступления (группа Т2 с подъемом глюкозы на 1-е сутки).

Среди пациентов с острым субэндокардиальным ИМ (группа С, n = 30):

Группу С1 составили 29 пациентов, уровень глюкозы при поступлении — 4,1–10,9 ммоль/л, т. е. не требовалось медикаментозной коррекции

гликемии, с последующим снижением уровня глюкозы на 1-е сутки относительно уровня при поступлении (группа С1 без подъема глюкозы на 1-е сутки)

Группа С2 представлена одним пациентом, уровень глюкозы при поступлении отмечался на уровне 11 ммоль/л и выше с последующим снижением на 1-е сутки относительно уровня при поступлении (группа С2 без подъема глюкозы на 1-е сутки).

Среди пациентов с нестабильной стенокардией (группа Н, n = 48):

Группа Н представлена пациентами, у которых уровень глюкозы при поступлении оказался в пределах 4,1–10,9 ммоль/л с последующим снижением на 1-е сутки относительно уровня при поступлении (группа Н без подъема глюкозы на 1-е сутки). Случаев повышения уровня глюкозы более 11 ммоль/л или повышения уровня глюкозы на 1-е сутки выявлено не было.

Статистическому анализу подверглись показатели 5 групп (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика групп, включенных в статистический анализ
Table 1. Characteristics of the groups included in the statistical analysis

Параметры	Группа					p-value
	T1 (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки, n = 84	T1 (< 11 ммоль/л) с подъемом глюкозы на 1-е сутки, n = 9	T2 (≥ 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки, n = 6	C1 (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки, n = 29	H (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки, n = 48	
Возраст, лет	63 [57,5–67,0]	60 [59–66]	65 [55–65]	65 [61–70]	64,5 [58,5–71,0]	0,3258
Пол, ж/м, %	22 (26,2 %) / 62 (73,8 %)	2 (22,2%) / 7 (78,8 %)	3 (50 %) / 3 (50 %)	10 (34,5 %) / 19 (65,5 %)	14 (29,2 %) / 34 (70,8 %)	0,6833
Сопутствующие заболевания						
Артериальная гипертензия	64 (76,2 %)	6 (66,7 %)	5 (83,3 %)	21 (72,4 %)	36 (75,0 %)	0,9451
Дислипидемия	61 (72,6 %)	6 (66,7 %)	5 (83,3 %)	19 (65,5 %)	29 (60,4 %)	0,6156
Нарушения ритма (ЖЭ, НЖЭ)	37 (44,0 %)	5 (55,6 %)	3 (50,0 %)	8 (27,6 %)	16 (33,3 %)	0,3372
Нарушения проводимости (АВ-блокады 1-й степени, блокады ножек пучка Гиса)	30 (35,7 %)	1 (11,1 %)	2 (33,3 %)	7 (24,1 %)	11 (22,9 %)	0,3723
Недостаточность МК, АК или ТК 1–2-й степени	20 (23,8 %)	1 (11,1 %)	2 (33,3 %)	10 (34,5 %)	15 (31,3 %)	0,5683
МКБ вне обострения	2 (2,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3,4 %)	1 (2,1 %)	1
ХОБЛ вне обострения (без гормональной терапии)	1 (1,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2,1 %)	1
Дисциркуляторная энцефалопатия	6 (7,1 %)	1 (11,1 %)	1 (16,7 %)	2 (6,9 %)	3 (6,3 %)	1
Эритематозная гастродуоденопатия	10 (11,9 %)	2 (22,2 %)	1 (16,7 %)	3 (10,3 %)	7 (14,6 %)	0,7626
Узловой зоб (эутироз)	2 (2,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3,4 %)	1 (2,1 %)	1

Анализируемые группы сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям.

Оценивался уровень глюкозы крови из вены в динамике при поступлении в первые часы заболевания не натощак, затем натощак на 1-, 2-, 3-, 4- и 5-е сутки; по данным ЭхоКГ на 1–3-и сутки учитывалась ФВ в В-режиме, ИЛС. Статистическую обработку изменений маркеров некроза миокарда у пациентов не проводили из-за выполнения у них тестов с различной чувствительностью.

Статистическая обработка данных осуществлялась в среде программирования R (вер-

сия 4.2.1) с применением библиотеки tidyverse (version 1.3.1) и пакетов rstatix (version 0.7.0) и PMCMRplus (version 1.9.4). Для описания результатов применяли стандартные методы описательной статистики. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, Me [Q₂₅–Q₇₅]. Проверка распределения количественных признаков на соответствие модели нормального распределения осуществлялась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных

частот. Сравнение несвязанных групп осуществлялось с помощью критерия Манна – Уитни (две сравниваемые группы) и критерия Краскела – Уоллиса с последующим апостериорным сравнением методом Данна с применением поправки Бонферрони – Холма. В случае сравнения связанных групп количественных признаков применялся критерий Вилкоксона (две сравниваемые группы) и критерий Фридмана с апостериорным сравнением методом Дарбина – Коновера. Для анализа связи категориальных признаков использовался точный тест Фишера. Для анализа связи количественных признаков применялся коэффициент корреляции Спирмена. Уровень значимости принят равным 0,05 [15].

Результаты и обсуждение

При оценке распределения случаев в зависимости от уровня глюкозы при поступлении (не натощак) и на 1-е сутки (натощак) получены данные, которые приведены в таблице 2.

Интересной особенностью является наблюдаемый при поступлении только в 60 % повышенный уровень глюкозы у пациентов с нестабильной стенокардией, в то время как при инфаркте он достигает 93,3–99 %. На 1-е сутки нормальный уровень глюкозы фиксируется в 80 % при субэндокардиальном инфаркте, в 59 % — при нестабильной стенокардии, в 34 % — при трансмуральном инфаркте миокарда.

Таблица 2. Количество случаев повышения уровня глюкозы выше нормальных значений при поступлении и на 1-е сутки при субэндокардиальном инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии и трансмуральном инфаркте миокарда

Table 2. The number of cases of increased glucose levels above normal values at admission and on the 1st day with subendocardial myocardial infarction, unstable angina and transmural myocardial infarction

Показатель	Нестабильная стенокардия (группа Н), n = 48			p-value	Субэндокардиальный ОИМ (группа С), n = 30			p-val	Трансмуральный ОИМ, (группы Т1, Т2), n = 100			p-value
	4,1–5,9 ммоль/л	6,0–10,9 ммоль/л	≥ 11 ммоль/л		4,1–5,9 ммоль/л	6,0–10,9 ммоль/л	≥ 11 ммоль/л		4,1–5,9 ммоль/л	6,0–10,9 ммоль/л	≥ 11 ммоль/л	
При поступлении	19 (40 %)	29 (60 %)	—	0,15	2 (6,7 %)	27 (90 %)	1 (3,3 %)	< 0,001	1 (1 %)	92 (92 %)	7 (7 %)	< 0,001
1-е сутки	28 (59 %)	20 (41 %)	—	0,24	24 (80 %)	6 (20 %)	—	< 0,001	34 (34 %)	64 (64 %)	2 (2 %)	< 0,001
p-value	0,18	0,19	—	—	< 0,001	0,0002	0,31	—	< 0,001	0,024	0,09	—

При анализе показателей пациентов с субэндокардиальным ИМ и нестабильной стенокардией (группы Н и С) на 1-е сутки не выявлено ни одного случая, когда уровень глюкозы был выше 11 ммоль/л.

При более подробном изучении динамики уровня глюкозы у пациентов с трансмуральным ИМ была отмечена общая тенденция к снижению уровня глюкозы с момента поступления к 5-м суткам (таблица 3).

Различия по показателям ИЛС и ФВ в группах статистически незначимы. На 2-е сутки и далее уровень глюкозы в группах с трансмуральным ИМ становится сопоставимым вне зависимости от исходных значений (таблица 3).

В связи с небольшим набором наблюдений, но при этом значительном количестве исследуемых факторов в результате поправки на множественные сравнения значительная часть сравниваемых групп имела незначимые различия. Учитывая этот момент, мы также приводим результаты попарных сравнений без учета поправки на множественные сравнения. При этом

выявлены следующие тенденции. Несмотря на то, что глюкоза на 1-е сутки бралась натощак, наблюдается повышение уровня глюкозы на 1-е сутки в группе Т1 (< 11 ммоль/л) с подъемом глюкозы на 1-е сутки ($p < 0,05$; критерий Вилкоксона). Разница в группах с изначально разными уровнями глюкозы при поступлении: в группе Т1 (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки и группе Т2 (≥ 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки — исчезала на 3-и сутки за счет более быстрого снижения глюкозы во второй группе ($p < 0,05$; критерий Манна – Уитни). Высокий уровень глюкозы отмечается в группе Т2 (≥ 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки на 4-е сутки относительно группы Т1 (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки ($p < 0,05$; критерий Манна – Уитни) при отсутствии таковых на 3-е и 5-е сутки, что свидетельствует о наличии эпизода повышения уровня глюкозы на 4-е сутки в данной группе.

Таблица 3. Уровень глюкозы в группах с трансмуральным ИМ в динамике, ммоль/л
Table 3. Glucose level in groups with transmural MI in dynamics, mmol/l

Показатель	Группа Т1 (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки	Группа Т1 (< 11 ммоль/л) с подъемом глюкозы на 1-е сутки	Группа Т2 (≥ 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки	p-value
ИЛС	1,31 [1,19–1,66]	1,31 [1,19–1,75]	1,59 [1,07–1,75]	p (1, 2) = 0,79 p (1, 3) = 0,681
ФВ (В-режим)	57,0 [50,0–63,5]	54,0 [50,0–58,0]	50,5 [44,0–64,0]	p (1, 2) = 1 p (1, 3) = 1
Глюкоза крови, ммоль/л				
При поступлении	7,40 [6,75–8,20] ¹	6,10 [6,10–6,60] ^{*.1}	13,20 [12,40–13,80] ^{*.1}	p (1, 2) = 0,001 p (1, 3) = 0,0003
1-е сутки	6,10 [5,60–7,00] ⁰	6,80 [6,50–6,90] ^{*.0}	10,35 [7,40–10,70] ^{*.0}	p (1, 2) = 0,092 p (1, 3) = 0,0003
2-е сутки	5,60 [5,20–6,25] ^{0.1}	5,60 [5,50–6,10]	7,00 [6,00–9,50] [*]	p (1, 2) = 0,827 p (1, 3) = 0,089
3-и сутки	5,50 [5,10–6,00] ^{0.1}	5,40 [5,05–5,70]	5,80 [5,50–6,30]	p (1, 2) = 0,866 p (1, 3) = 0,866
4-е сутки	5,60 [5,50–6,00] ^{0.1}	5,00 [4,90–9,40]	6,50 [6,40–6,90] [*]	p (1, 2) = 0,675 p (1, 3) = 0,146
5-е сутки	5,60 [5,30–6,10] ^{0.1}	5,00 [4,90–9,40]	5,50 [5,30–5,50]	—
p-value	Friedman test p-value = 0,0001 Conover test p-value: p (0, 1) = << 0,001 p (0, 2) = 0,030 p (0, 3) = 0,042 p (0, 4) = << 0,001 p (1, 2) = 0,005 p (1, 3) = 0,001 p (1, 4) = << 0,001 p (2, 3) = 0,635 p (2–4) = 0,142 p (3, 4) = 0,263	Friedman test p-value = 0,032 Conover test p-value: p (0, 1) = 1 p (0, 2) = 1 p (0, 3) = 1 p (1, 2) = 1 p (1, 3) = 1 p (2, 3) = 1	Friedman test p-value = 0,11 Conover test p-value: p (0, 1) = 1 p (0, 2) = 1 p (0, 3) = 1 p (1, 2) = 1 p (1, 3) = 1 p (2, 3) = 1	—

*Различия с группой Т1 (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки статистически значимы, критерий Манна – Уитни, p < 0,05.

⁰ Различия с группой на 0-е сутки (первые часы ИМ) статистически значимы, критерий Вилкоксона, p < 0,05.

¹ Различия с группой на 1-е сутки статистически значимы, критерий Вилкоксона, p < 0,05.

При анализе эпизодов повышения уровня глюкозы у пациентов с трансмуральным инфарктом выявлено, что на 1-е сутки подъемы уровня глюкозы отмечались в 7 % случаев, в 3 % слу-

чаев значения глюкозы остались неизменными. Наибольшая их частота приходится на 4-е сутки (таблица 4).

Таблица 4. Характеристика подъемов глюкозы в группах с трансмуральным ИМ
Table 4. Characteristics of glucose increase in groups with transmural MI

Показатель	Случаи подъема глюкозы относительно предыдущих суток (%)	Случаи подъема глюкозы при поступлении (%)	p-value	Случаи подъема глюкозы выше 11 ммоль/л (%) в группе Т1, n = 93	Случаи подъема глюкозы выше 11 ммоль/л (%) в группе Т2, n = 7
1-е сутки	10 (7 % + 3 % (остались на том же уровне))	—	—	—	28,5 %
2-е сутки	2,2 %	0 %	0,31	—	—
3-и сутки	17,8 %	3,5 %	0,02	—	—
4-е сутки	28,5 %	9,5 %	0,157	—	—
5-е сутки	16,7 %	8,3 %	0,563	—	—
p-adj	0,013	0,406	—	—	—

Подъем уровня глюкозы выше 11 ммоль/л наблюдался только на 1-е сутки в 28,5 % случаев в группе с исходным уровнем глюкозы более 11 ммоль/л (группа T2).

При анализе каждого случая минимальный подъем глюкозы составил 1,56 %, максимальный — 56,7 % относительно уровня при поступлении.

С целью уточнения особенностей динамики уровня глюкозы среди острых форм ишемической болезни сердца были проанализированы сопоставимые друг с другом группы с исходным уровнем глюкозы до 11,0 ммоль/л без подъема глюкозы на 1-е сутки при нестабильной стенокардии, субэндокардиальном и трансмуральном инфарктах миокарда (таблица 5).

Таблица 5. Транзиторная гипергликемия в динамике при нестабильной стенокардии, субэндокардиальном ИМ и трансмуральном ИМ в группах с исходным уровнем глюкозы до 11,0 ммоль/л
Table 5. Transient hyperglycemia in dynamics with unstable angina, subendocardial MI and transmural MI in groups with baseline glucose levels up to 11.0 mmol/L

Показатель	Нестабильная стенокардия: группа Н (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки, n = 48	Субэндокардиальный ИМ: группа С1 (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки, n = 29	Трансмуральный ИМ: группа Т1 (< 11 ммоль/л) без подъема глюкозы на 1-е сутки	p-value
ИЛС	1,0 [1,0–1,0] ^с	1,25 [1,13–1,31] ^н	1,31 [1,19–1,66] ^{с, н}	p (1, 2) = 0,079 p (1, 3) << 0,001 p (2, 3) << 0,001
ФВ	62,0 [58,0–66,0]	60,0 [57,0–64,0]	57,0 [50,0–63,5] ^{с, н}	p (1, 2) = 0,057 p (1, 3) = 0,0003 p (2, 3) = 0,313
Глюкоза крови, ммоль/л				
При поступлении	6,00 [5,40–6,40] ^с	6,90 [6,30–7,70] ^{н, 1, 2}	7,40 [6,75–8,20] ^{с, н, 1, 2}	p (1, 2) = 0,026 p (1, 3) << 0,001 p (2, 3) = 0,025
1-е сутки	5,65 [5,30–6,00]	5,50 [5,30–5,90] ^{0, 2}	6,10 [5,60–7,00] ^{с, н, 0, 2}	p (1, 2) = 0,546 p (1, 3) = 0,016 p (2, 3) = 0,014
2-е сутки	5,25 [4,55–5,40]	5,50 [4,90–5,80] ^{0, 1}	5,60 [5,20–6,25] ^{0, 1}	p (1, 2) = 0,336 p (1, 3) = 0,227 p (2, 3) = 0,336
3-и сутки	5,70 [4,90–6,30]	5,30 [5,10–5,40] ⁰	5,50 [5,10–6,00] ^{0, 1}	p (1, 2) = 0,457 p (1, 3) = 0,780 p (2, 3) = 0,457
p-value	Friedman test p-value << 0,001 Conover test p-value: p (0, 1) << 0,001 p (0, 2) = 0,019 p (0, 3) = 0,064 p (1, 2) = 0,002 p (1, 3) = 0,0002 p (2, 3) = 0,556	Friedman test p-value = 0,09745 Conover test p-value: p (0, 1) = 1 p (0, 2) = 1 p (0, 3) = 1 p (1, 2) = 1 p (1, 3) = 1 p (2, 3) = 1	Friedman test p-value = 0,0001 Conover test p-value: p (0, 1) << 0,001 p (0, 2) << 0,001 p (0, 3) << 0,001 p (1, 2) << 0,001 p (1, 3) << 0,001 p (2, 3) = 0,36	—

^н Различия с группой Н статистически значимы, критерий Манна – Уитни, p < 0,05.

⁰ Различия с группой на 0-е сутки статистически значимы, критерий Вилкоксона, p < 0,05.

¹ Различия с группой на 1-е сутки статистически значимы, критерий Вилкоксона, p < 0,05.

² Различия с группой на 2-е сутки статистически значимы, критерий Вилкоксона, p < 0,05.

Согласно проведенному множественному сравнению, при поступлении выявлены большие значения уровня глюкозы при трансмуральном ИМ, меньшие — при субэндокардиальном ИМ и наименьшие — при нестабильной стенокардии. На 1-е сутки разница сохранялась только между уровнем глюкозы при трансмуральном ИМ и нестабильной стенокардии, субэндокардиальном

ИМ, на 2-е и 3-и сутки уровни глюкозы в группах становились сопоставимы. Большой ИЛС и низкая ФВ наблюдались у пациентов с трансмуральным ИМ.

Заключение

Транзиторная гипергликемия при острых формах ишемической болезни сердца у паци-

ентов без нарушений гликемического обмена наиболее выражена при трансмуральном ИМ, гипергликемия более 11,0 ммоль/л в 28,5 % случаев сохраняется на 1-е сутки ИМ, что требует продолжения медикаментозной коррекции.

Для транзиторной гипергликемии при субэндокардиальном ИМ и нестабильной стенокардии не характерно повышение уровня глюкозы более 11,0 ммоль/л, при этом при ИМ наблюдаются более высокие уровни глюкозы при поступлении по сравнению с таковыми при нестабильной стенокардии.

Важной особенностью является отсутствие повышения уровня глюкозы выше 11,0 ммоль/л в динамике, если при поступлении ее уровень не превышал 11,0 ммоль/л, со стабилизацией показателя ко 2-м суткам.

Согласно выявленной тенденции в группе с малым количеством наблюдений наиболее значимый подъем уровня глюкозы имеет место на 4-е сутки трансмурального ИМ при исходном уровне глюкозы более 11 ммоль/л.

Список литературы / References

1. Об утверждении некоторых клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 06 июня 2017 г., № 59. [дата обращения 2023 январь 1]. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21732103p&p1=1>
2. Шепелькевич А.П., Хмара И.М. Стрессовая гипергликемия или гипергликемия критических состояний в общей клинической практике. Минск, РБ; 2017. 22 с.
Shepelkevich AP, Khmara IM. Stress hyperglycemia or hyperglycemia of critical conditions in general clinical practice. Minsk, RB; 2017.22 p. (In Russ.).
3. Смирнова Е.С. Гипергликемия на фоне острого инфаркта миокарда. *Кардиология в Беларуси*. 2016;(1):45-60.
Smirnova EU. Hyperglycemia on the background of acute myocardial infarction. *Cardiology in Belarus*. 2016(1):45-60. (In Russ.).
4. Митьковская Н.П., Данилова Л.И., Статкевич Т.В., Смирнова Е.С. Гипергликемия в остром периоде инфаркта миокарда. *Медицинский журнал*. 2009;(4):67-70.
Mitkovskaya NP, Danilova LI, Statkevich TV, Smirnova EU. Hyperglycemia in the acute period of myocardial infarction. *Medical Journal*. 2009;(4):67-70. (In Russ.).
5. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Потолинская Ю.В., Зырянов И.П., Сапожников С.С. Влияние гипергликемии на результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2017(9):25-29.
DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789925-29>
Bessonov IS, Kuznetsov VA, Potolinskaya SE, Zyryanov IP, Sapozhnikov SS. The effect of hyperglycemia on the results of percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. *Therapeutic Archive*. 2017;(9):25-29. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789925-29>
6. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Сапожников С.С., Потолинская Ю.В. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиология*. 2019;59(3S):16-22.
Bessonov IS, Kuznetsov VA, Zyryanov IP, Sapozhnikov SS, Potolinskaya SE. The effect of diabetes mellitus and glycemic level on the results of treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation who underwent percutaneous coronary interventions. *Cardiology*. 2019;59(3S):16-22. (In Russ.).
7. Телкова Л.И., Карпов Р.С. Диагностическая и прогностическая значимость гликемии в остром периоде инфаркта миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(8):46-51.
Telkova LI, Karpov RS. Diagnostic and prognostic significance of glycemia in the acute period of myocardial infarction. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2007;6(8):46-51. (In Russ.).
8. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2018; 33(1):14-20.
DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20>
Vorozhtsova IN, Budnikova OV, Afanasyev SA, Kondratieva DS. The effect of type 2 diabetes mellitus on the myocardium of patients with coronary heart disease. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(1):14-20. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20>
9. Кокожева М.А., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Острый коронарный синдром при сахарном диабете: особенности патогенеза, течения и терапии. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):89-96.
DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20212402189>
Kokozheva MA, Mardanov BU, Mammadov MN. Acute coronary syndrome in diabetes mellitus: features of pathogenesis, course and therapy. *Preventive medicine*. 2021;24(2):89-96. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20212402189>
10. Зинкевич Д.Д., Пономаренко Д.А., Тишков С.П. Транзиторная гипергликемия как предиктор развития сердечной недостаточности у пациентов с трансмуральным инфарктом миокарда. *Кардиология в Беларуси*. 2022;14(4):47-48.
Zinkevich DD, Ponomarenko YES, Tishkov SP. Transient hyperglycemia as a predictor of heart failure in patients with transmural myocardial infarction. *Cardiology in Belarus*. 2022;14(4):47-48. (In Russ.).
11. Kundu A, Sardar P, O'Day K, Chatterjtt S, Owan T, Abbot J Detal. SYNTAX Score and Outcomes of Coronary Revascularization in Diabetic Patients. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(5):28.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0971-1>
12. Пономаренко Д.А., Зинкевич Д.Д., Тишков С.П. Транзиторная гипергликемия как один из возможных маркеров развития сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. *Кардиология в Беларуси*. 2022;14(4):94-95.
Ponomarenko YES, Zinkevich DD, Tishkov SP. Transient hyperglycemia as one of the possible markers of heart failure in patients with myocardial infarction and unstable angina. *Cardiology in Belarus*. 2022;14(4):94-95. (In Russ.).

13. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш., Шестакова М.В., Бойцов С.А. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. Москва, РФ; 2018. 68 с.

Sergienko IV, Ansheles AA, Halimov YUSH, Shestakova MV, Fighters SA. Cardiological aspects of type 2 diabetes mellitus. Moscow, Russia; 2018.68 p. (In Russ.).

14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the

management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.

DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

15. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Москва, РФ; 1999. 460 с.

Glantz, S. Biomedical Statistics. Moscow, RF; 1999. 460 p. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Никулина Наталья Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7129-0450>

e-mail: natallia.nik@mail.ru

Акулова Екатерина Александровна, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0316-2764>

e-mail: akulovaekaterin@gmail.com

Доценко Эдуард Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5252-340X>

e-mail: ed_dots@mail.ru

Кривелевич Наталия Борисовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2875-1178>

e-mail: krivelevich@mail.ru

Сейфидинова Светлана Геннадьевна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4433-3515>

e-mail: ssg7453695@yandex.ru

Ковалев Алексей Алексеевич, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Зинкевич Дарья Дмитриевна, студентка лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0080-0027>

e-mail: darja_zinkevich@mail.ru

Пономаренко Дарья Александровна, студентка лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7235-7349>

e-mail: kate_nepodnarkate@mail.ru

Тишков Сергей Петрович, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1380-8311>

e-mail: sergej_doct@mail.ru

Ковальчук Анна Николаевна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3351-5217>

e-mail: annanik.kovalchuk@yandex.by

Репина Юлия Викторовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6951-928X>

e-mail: yulikost@mail.ru

Natallia A. Nikulina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.2 with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7129-0450>

e-mail: natallia.nik@mail.ru

Ekaterina A. Akulova, Assistant Lecturer at the Department of Internal Diseases No. 2 with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0316-2764>

e-mail: akulovaekaterin@gmail.com

Edward A. Dotsenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5252-340X>

e-mail: ed_dots@mail.ru

Natalia B. Krivelevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department Internal Diseases No. 2 with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2875-1178>

e-mail: krivelevich@mail.ru

Svetlana G. Seifidinova, Assistant Lecturer at Department of Internal Diseases No. 2 with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4433-3515>

e-mail: ssg7453695@yandex.ru

Alexey A. Kovalev, Assistant Lecturer at Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Darya D. Zinkevich, Student of the Faculty of Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0080-0027>

e-mail: darja_zinkevich@mail.ru

Darya A. Ponomarenko, Student of the Faculty of Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7235-7349>

e-mail: kate_nepodnarkate@mail.ru

Sergey P. Tishkov, Assistant Lecturer at the Department of Internal Diseases No. 2 with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1380-8311>

e-mail: sergej_doct@mail.ru

Anna N. Kavalchuk, Assistant Lecturer at Department of Internal Diseases No. 2 with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3351-5217>

e-mail: annanik.kovalchuk@yandex.by

Yulia V. Repina, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6951-928X>

e-mail: yulikost@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Никулина Наталья Алексеевна
e-mail: natallia.nik@mail.ru

Natallia A. Nikulina
e-mail: natallia.nik@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 07.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 26.01.2023

Принята к публикации / Revised 29.05.2023

УДК: 616.5-004.1-08:616-052-098

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-08>

Оптимизация лечения очаговой склеродермии, ассоциированной с метаболическим синдромом

Л. А. Порошина

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить клиническую эффективность применения статинов при лечении очаговой склеродермии у пациентов с метаболическим синдромом, изучить динамику маркеров воспаления на фоне применения аторвастатина.

Материалы и методы. В комплекс лечения пациентам с очаговой склеродермией, ассоциированной с метаболическим синдромом, был включен аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. Клиническая эффективность оценивалась через 3, 6 и 9–12 месяцев на основании динамики модифицированного индекса тяжести очаговой склеродермии mLoSSI, изменения лабораторных маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа)), которое оценивалось у 27 пациентов.

Результаты. У пациентов, в комплекс лечения которых был включен аторвастатин, отмечалось стойкое клиническое улучшение, что проявлялось в более выраженном снижении модифицированного индекса тяжести очаговой склеродермии mLoSSI по отношению к контрольной группе через 6, 9–12 месяцев приема лекарственного средства, выраженном снижении количества рецидивов заболевания. При приеме аторвастатина у пациентов с очаговой склеродермией с сопутствующим метаболическим синдромом отмечалось статистически значимое снижение уровней маркеров воспаления: СРБ и ФНО-альфа ($p < 0,05$).

Заключение. Применение аторвастатина в дозе 20 мг в сутки у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией в сочетании с метаболическим синдромом, показало выраженную клиническую эффективность, уменьшало количество рецидивов заболевания. Отмечено снижение уровней провоспалительных маркеров (СРБ, ФНО-альфа) при приеме аторвастатина у пациентов с очаговой склеродермией, ассоциированной с метаболическим синдромом. Применение аторвастатина у пациентов с очаговой склеродермией и сопутствующим метаболическим синдромом является эффективным в отношении профилактики рецидивов очаговой склеродермии, уменьшения степени ее тяжести.

Ключевые слова: аторвастатин, С-реактивный белок, фактор некроза опухолей-альфа

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках работы по теме, выполняемой за счет средств инновационного фонда ГОИК № 20201769 от 09.11.2020 г. «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения ограниченной склеродермии у пациентов, страдающих метаболическим синдромом».

Для цитирования: Порошина Л.А. Оптимизация лечения очаговой склеродермии, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(2):59–64. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-08>

Optimization of treatment of morphea associated with metabolic syndrome

Larysa A. Paroshyna

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the efficacy of statins in the treatment of morphea in patients with metabolic syndrome and to study the dynamics of inflammatory markers on the background of atorvastatin use.

Materials and methods. Atorvastatin at a dose of 20 mg per day was included in the treatment of patients with morphea associated with metabolic syndrome. Clinical efficacy was evaluated after 3, 6, and 9–12 months on the basis of the dynamics of the modified localized scleroderma skin severity index mLoSSI, changes of laboratory markers of inflammation (C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)), which was evaluated in 27 patients.

Results. In patients whose treatment complex included atorvastatin, there was a persistent clinical improvement, which was manifested in a more pronounced decrease in the modified severity index of morphea mLoSSI relative to the control group after 6, 9–12 months of taking the drug, a marked decrease in the number of recurrences of the disease. When

taking atorvastatin in patients with morphea with concomitant metabolic syndrome, there was a statistically significant decrease in the levels of inflammatory markers: CRP and TNF-alpha ($p < 0.05$).

Conclusion. The use of Atorvastatin at a dose of 20 mg per day in patients with limited scleroderma in combination with metabolic syndrome showed pronounced clinical efficacy, reduced the number of recurrences of the disease. There was a decrease in the levels of proinflammatory markers (CRP, TNF-alpha) when taking atorvastatin in patients with morphea associated with metabolic syndrome. The use of atorvastatin in patients with morphea and concomitant metabolic syndrome is effective in preventing relapses of morphea, reducing its severity.

Keywords: atorvastatin, CRP, alpha-TNF

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. The study was carried out as part of the work on the topic conducted at the expense of Gomel regional executive committee innovation fund "To develop and implement an algorithm for diagnosing the treatment of limited scleroderma in patients with metabolic syndrome".

For citation: Paroshyna LA. Optimization of treatment of morphea associated with metabolic syndrome. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):59–64. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-08>

Введение

В практике дерматовенеролога заболевания с хроническим рецидивирующим течением и недостаточно изученным этиопатогенезом встречаются достаточно часто. Одним из таких заболеваний является очаговая склеродермия (ОС), которая представляет собой аутоиммунное поражение соединительной ткани, характеризуется рецидивирующим и часто прогрессирующим течением и может вызывать необратимые косметические и функциональные последствия. Заболевание наиболее часто возникает у женщин в возрасте после 50 лет, в период перименопаузы. У пациентов этой возрастной категории, как правило, имеются сопутствующие заболевания, в том числе и метаболический синдром (МС), который характеризуется комплексом патогенетически взаимосвязанных состояний и риском развития сахарного диабета, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и имеет большое медико-социальное значение [1, 2]. Частота возникновения МС увеличивается с возрастом, и в возрастной группе старше 60 лет МС определяется у 50 %, причем женщины подвержены его развитию больше, чем мужчины [1]. Таким образом, как развитию МС, так и ОС больше подвержены женщины старшего возраста. В патогенезе этих заболеваний также выделяют общие звенья, такие как дисфункция эндотелия, нарушение микроциркуляции, активация фиброобразования, нарушения липидного и углеводного обмена, окислительный стресс [2]. При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция молекул воспаления (ФНО-альфа, интерлейкина-6 (ИЛ-6), СРБ, при бактериальном воспалении — прокальцитонина).

Современные программы лечения ОС не учитывают наличие сопутствующей патологии у пациентов, в том числе изменений углеводного,

липидного обмена, патологии сердечно-сосудистой системы, МС. В лечении ОС основную группу системной терапии составляют глюкокортикоиды и цитостатики. Данные лекарственные средства обладают выраженной токсичностью, при этом недостаточно контролируют заболевание. В настоящее время перспективным направлением в лечении аутоиммунных болезней, в том числе коллагенозов, осложненных коморбидной патологией, является использование лекарственных средств с многоцелевым действием. Широким спектром плейотропных эффектов обладают статины: противовоспалительным, антиоксидантным, ангиопротекторным, антифибротическим, иммуномодулирующим [2, 3, 4, 5]. Эти эффекты могут быть использованы при терапии ОС, учитывая и тот факт, что их ангиопротекторное противовоспалительное и антифиброзное действие у пациентов с системным склерозом продемонстрировано многими исследователями [3, 6, 7, 8, 9]. Статины могут как улучшить отдаленный прогноз ОС, так и снизить риск сердечно-сосудистых катастроф у этих пациентов, что является особенно важным при сочетании ОС и МС.

Цель исследования

Изучить эффективность применения аторвастатина при лечении ОС у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, провести сравнительный анализ частоты рецидивов и активности ОС у пациентов, применявших статины, и пациентов со стандартным лечением, изучить концентрацию маркеров воспаления и фиброза в сыворотке крови пациентов с ОС, ассоциированной с МС, и динамику некоторых маркеров воспаления на фоне приема аторвастатина.

Материалы и методы

Для определения изменения уровня маркеров воспаления и фиброза проводилось

сравнение их уровня в плазме крови пациентов, страдающих ОС, с группой пациентов без ОС. Для проведения исследования были сформированы две группы: основная группа — пациенты, получавшие аторвастатин в дозе 20 мг в сутки, и группа контроля, которая получала стандартное лечение. Концентрацию ФНО-альфа, СРБ в плазме крови пациентов определяли у 27 пациентов до начала лечения аторвастатином и через 3 месяца.

Всем пациентам для оценки активности процесса проводился подсчет индекса mLoSSI (Modified Localized Scleroderma Skin Severity Index), где по шкале от 0 до 3 проводилась оценка эритемы (0 — нет, 1 — розовая, 2 — красная, 3 — темно-красная/фиолетовая), утолщения кожи (0 — нормальная толщина кожи, 1 — незначительное утолщение, мобильность не нарушена, 2 — умеренное, мобильность нарушена, 3 — увеличение толщины, отсутствие подвижности), а также учитывали появление новых очагов в 18 различных анатомических областях. Подсчет индекса проводился в начале лечения, через 3, 6, 9–12 месяцев с начала лечения. Клинические результаты лечения оценивались у 35 пациентов, в комплекс лечения которых был включен аторвастатин, и у 36 пациентов контрольной группы, которые принимали стандартное лечение согласно клиническим протоколам лечения болезней кожи и подкожной клетчатки [10]. Возраст пациентов группы исследования составил 61 (58,5; 67) год; возраст в группе контроля составил 60 (51; 66) лет и статистически не отличался от аналогичного показателя в группе исследования ($p = 0,23$).

Концентрацию ФНО-альфа, СБР, галектина-3 человека, прокальцитонина в плазме крови пациентов определяли методом ИФА с применением микропланшетного фотометра «SunriseTecan» (Австрия).

Критериями включения в группу исследования было наличие у пациентов ОС, добровольное согласие пациента на участие в проводимых исследованиях. Критериями исключения из группы был детский возраст, беременность, наличие сопутствующей патологии в виде онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, наличие признаков деменции и явно психотических состояний, отказ пациента от проведения исследования.

Статистический анализ проводился при помощи пакета прикладного программного обеспечения StatSoft «Statistica», 10.0 (USA). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае распределения количественных показателей, отличавшихся от нормального,

данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей: Me (25–75 %), при нормальном распределении признаков — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$). Для сравнения показателей опытной группы и группы контроля использовались Т-критерий и критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты и обсуждение

Метаболический синдром наблюдался у пациентов с ОС чаще (63,83 %), чем в контрольной группе (42,53 %) ($p = 0,012$). Уровень СРБ в сыворотке крови пациентов, страдающих ОС, составил 3,6 (1,85; 7,57) мг/л и статистически отличался от аналогичного показателя у пациентов контрольной группы, у которых его концентрация находилась на уровне 1,36 (0,56; 3,57) мг/л ($p = 0,002$). Концентрация СРБ у пациентов с ОС, сочетанной с МС, составила 4,365 (2,18; 8,73) мг/л и была выше, чем у пациентов без МС — 3,1 (1,8; 5,68) мг/л ($p = 0,02$). Концентрация ФНО-альфа в сыворотке крови пациентов группы исследования составила 3,49 (2,67; 4,46) пг/мл и статистически значительно отличалась от таковой в контрольной группе, где его концентрация составила 2,57 (1,76; 3,78) пг/мл ($p = 0,009$). Концентрация ФНО-альфа у пациентов с ОС, сочетанной с МС, составила 3,665 (2,68; 4,72) пг/мл и была выше, чем у пациентов без МС — 3,06 (2,7; 4,0575) пг/мл ($p = 0,02$). Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови пациентов с ОС составила $0,07 \pm 0,01$ и $0,08 \pm 0,002$ — в группе контроля и статистически не отличалась. Также не выявлено отличия данного показателя у пациентов с МС и без него. Отсутствие повышения уровня прокальцитонина в сыворотке крови может говорить против бактериальной природы ОС. Концентрация галектина-3 в сыворотке крови пациентов, страдающих ОС, составила 42,64 (14,79; 64,42) нг/мл и статистически значительно отличалась от таковой в группе контроля, где она составила 27,34 (15,04; 38,04) нг/мл. Концентрация галектина-3 у пациентов с ОС, сочетанной с МС, составила 55,12 (29,27; 68,42) нг/мл и была выше, чем у пациентов без МС — 30,18 (10,1; 47,05) нг/мл ($p = 0,02$). Концентрация галектина-3 умеренно коррелировала с концентрацией ФНО-альфа в сыворотке крови ($R = 0,39$).

Значение индекса mLoSSI у пациентов, получавших аторвастатин, составило 17,5 (12,0; 29,5), у пациентов со стандартным лечением — 14,0 (10,0; 22,25) и статистически не отличалось ($p = 0,09$). Индекс массы тела пациентов находился на уровне 31,62 (27,64; 35,08) и 30,66 (27,58; 34,08) соответственно ($p = 0,58$). Всем пациентам проводилось лечение согласно клиническим

протоколам диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки [10] с применением пенициллина, витаминотерапии, сосудистых препаратов, местных глюкокортикоидов, физиотерапии. 35 пациентам, которые составили группу исследования, в комплексе терапии был назначен аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. Контроль изменений на коже проводился через 3, 6, 9–12 месяцев от начала терапии с определением модифицированного индекса тяжести очаговой склеродермии mLoSSI.

У пациентов обеих групп через 3 месяца после проведенного лечения отмечалось клиническое улучшение, которое проявлялось значительным уменьшением эритемы и уплотнения в очагах, а также отсутствием формирования новых очагов высыпаний на коже и/или роста очагов. Это фиксировалось и при подсчете индекса mLoSSI, который характеризовался выраженным снижением. Значение индекса mLoSSI через 3 месяца после проведенного лечения составило 6,5 (4,25; 11,5) у пациентов, принимавших аторвастатин, и 5,0 (3,0; 8,25) у пациентов, получавших лечение согласно протоколу. Не было выявлено статистической разницы индекса mLoSSI у пациентов обеих групп ($p = 0,12$). Через 6 месяцев после проведенного лечения значение индекса mLoSSI составило 4,0 (2,0; 6,0) у пациентов, получавших статины, и 4 (2,75; 6,0) — у пациентов со стандартным лечением. Статистической

разницы между двумя группами выявлено не было, при этом отмечалось более выраженное клиническое улучшение и отсутствие рецидивов заболевания в группе пациентов, в комплекс лечения которых был включен аторвастатин. В другой группе у 4 пациентов отмечалось появление и/или расширение очагов ОС, что свидетельствовало о рецидиве заболевания.

При оценке клинического состояния через 9–12 месяцев среди пациентов, получавших аторвастатин, признаки активности, которые проявлялись расширением очагов, наличием синюшной эритемы по периферии очага, определялись у 3 (8,57 %) и значительно чаще у пациентов, не принимавших статины, — у 13 (36,11 %) ($\chi^2 = 6,21$, $p = 0,013$). Значение модифицированного индекса тяжести очаговой склеродермии mLoSSI составило 2,0 (1,0; 3,0) и 5,5 (3,0; 10,0) соответственно ($p < 0,001$).

Уровень СРБ у пациентов, получавших аторвастатин, до начала его приема составлял 5,28 (2,01; 4,18) ммоль/л и снижался после 3–6 месяцев приема препарата до уровня 2,17 (0,88; 2,065) ммоль/л ($p = 0,016$) (рисунок 1А). Концентрация ФНО-альфа в сыворотке крови пациентов до начала приема аторвастатина была 3,42 (2,78; 3,42) пг/мл и снижалась через 3–6 месяцев после начала приема аторвастатина до 2,7 (2,30; 2,64) пг/мл ($p = 0,019$) (рисунок 1В).

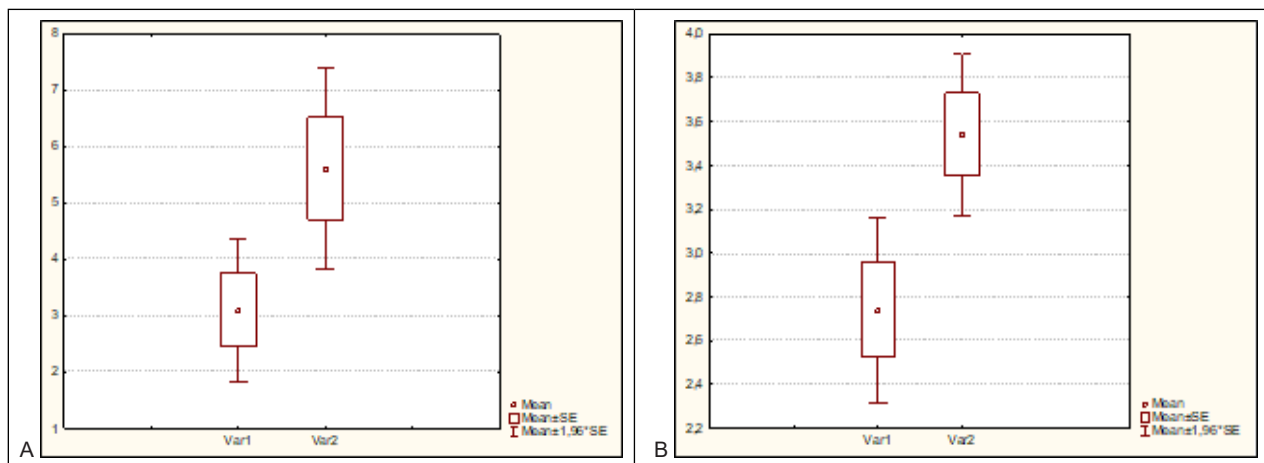


Рисунок 1. Сопоставление уровней провоспалительных маркеров у пациентов с ОС при лечении аторвастатином: А — уровни СРБ (VAR1 — СРБ до начала приема аторвастатина; VAR2 — СРБ через 6 месяцев приема аторвастатина); В — уровни ФНО-альфа (VAR1 — ФНО-альфа до начала приема аторвастатина; VAR2 — ФНО-альфа через 6 месяцев приема аторвастатина)

Figure 1. Comparison of proinflammatory marker levels in OS patients treated with atorvastatin:

А — CRP levels (VAR1 - CRP before atorvastatin; VAR2 — CRP after 6 months of atorvastatin); В — TNF-alpha levels (VAR1 — TNF-alpha before atorvastatin; VAR2 — TNF-alpha after 6 months of atorvastatin)

Заключение

МС среди пациентов, страдающих ОС, выявлялся у 63,83 % и встречался чаще, чем в группе

пациентов без ОС ($p = 0,012$). У пациентов с ОС в сыворотке крови определялась более высокая концентрация ФНО-альфа, СРБ, а также марке-

ра фиброза галектина-3 ($p < 0,05$). Не было выявлено различий концентрации прокальцитонина у пациентов с ОС и без него. Уровни ФНО-альфа, СРБ, галектина-3 в сыворотке крови были выше у пациентов с ОС, ассоциированной с МС ($p < 0,05$).

После проведенного лечения ОС через 3 месяца у всех пациентов вне зависимости от приема статинов отмечалось клиническое улучшение, что проявлялось снижением интенсивности эритемы и уплотнения в очагах, отсутствием прогрессирования заболевания. В дальнейшем положительная динамика сохранялась более выражено в группе пациентов, которым в комплекс лечения был введен аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. Через 9–12 месяцев в этой группе пациентов рецидивы отмечались намного реже по сравнению с группой пациентов, не принимав-

ших статины (8,57 % против 37,14 %), и достоверно снизился модифицированный индекс тяжести очаговой склеродермии mLoSSI ($p < 0,001$). Противовоспалительное действие аторвастатина проявлялось в статистически значимом снижении уровней СРБ и ФНО-альфа ($p < 0,05$).

Таким образом, применение аторвастатина у пациентов с ОС и сопутствующим МС является эффективным не только в отношении положительного влияния на липидный обмен, но и в отношении профилактики рецидивов ОС, уменьшения степени ее тяжести. Полученные достоверные результаты снижения уровней воспалительных маркеров могут свидетельствовать о рецессии хронического воспаления, что является предупреждением развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений.

Список литературы / References

1. Шалина М.А. Метаболический синдром у женщин старшего возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(3):81-88.
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD68381-88>
Shalina MA. Metabolic syndrome in older women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):81-88. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD68381-88>
2. Бакалец Н.Ф., Порошина Л.А. Метаболический синдром как фактор риска кожной патологии. Проблемы здоровья и экологии. 2018;58(4):9-15.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-4-2>
Bakalets NF, Poroshina LA. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Skin Pathology. *Health and Ecology Issues*. 2018;(4):9-15. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-4-2>
3. Алекперов Р.Т., Корзенева Е.Г., Александрова Е., Новиков А.А., Ананьева Л.П., Насонов Е.Л. Влияние аторвастатина на динамику маркеров воспаления при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2011;(2):40-46.
DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-601>
Alekperev RT, Korzeneva EG, Alexandrova E, Novikov AA, Ananyeva LP, Nasonov EL. Effect of atorvastatin on the dynamics of inflammatory markers in systemic sclerosis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2011;(2):40-46. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-601>
4. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть II Некардиальные плейотропные эффекты статинов. Кардиосоматика. 2012;3(4):46-54.
Aronov DM, Bubnova MG Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part II Noncardiac pleiotropic effects of statins. *Cardiosomatics*. 2012; 3(4): 46-54. (In Russ.).
5. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов. РМЖ. 2001;(13):55-64.
Aronov DM. Pleiotropic effects of statins. *RMJ*. 2001;(13):55-64. (In Russ.).
6. Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, Atsumi T, Koike T. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1118-1120.
DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2005.046870>
7. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Yu, Yasuoka H, Kawakami Yu, Ikeda Ya. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthr Rheum*. 2006;54(6):1946-1951.
DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21899>
8. Derk CT, Jimenez SA. Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: Potential therapeutic agents? *Autoimmun Rew*. 2005;5(1):25-32.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.06.010>
9. Louneva N, Huaman G, Fertala J, Jimenez SA. Inhibition of Systemic Sclerosis Dermal Fibroblast Type I Collagen Production and Gene Expression by Simvastatin. *Arthritis & rheumatism*. 2006;54(4):1298-1308.
DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21723>
10. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки [Электронный ресурс]. Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 25.02.2008, № 142. [дата обращения 2023 апрель 30]. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/dermatovenerologiya.php>
Clinical protocols of diagnostics and treatment of patients with skin and subcutaneous fat diseases [Electronic resource]. Appendix 3 to the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 25.02.2008 № 142. [дата обращения 2023 April 30]. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/dermatovenerologiya.php> (In Russ.).

Информация об авторе / Information about author

Порошина Лариса Александровна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>
e-mail: plary@mail.ru

Larysa A. Paroshyna, Senior Lecturer at the Department of Internal Diseases №2 with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>
e-mail: plary@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Порошина Лариса Александровна
e-mail: plary@mail.ru

Larysa A. Paroshyna
e-mail: plary@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 22.05.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 23.05.2023

Принята к публикации / Revised 29.05.2023

УДК [57.084:57.089]:612.884

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-09>



Сравнительная оценка эффективности системного и локального введения мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной нейропатии

А.-М. В. Ерофеева, Е. В. Фёдорова, С. Н. Рябцева, А. Ю. Молчанова

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Сравнить влияние системного и локального введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) в дозе 1×10^6 клеток/кг на ноцицептивную чувствительность крыс и структурные изменения седалищного нерва и периневральных тканей травмированной конечности в экспериментальной модели периферической нейропатии (НП) седалищного нерва.

Материалы и методы. У 26 крыс-самцов линии Wistar осуществили моделирование периферической нейропатии методом аксотомии седалищного нерва. На 7-е сутки экспериментальным животным провели системную либо локальную трансплантацию МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг. Проведена оценка ноцицептивных реакций на механический и термический стимулы в течение 90 суток после системной либо локальной трансплантации МСК ЖТ. Также проведен анализ гистоструктуры седалищного нерва и окружающих тканей.

Результаты. Системное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг крысам с аксотомией седалищного нерва приводило к увеличению порога ноцицептивной реакции (ПНР) на 17,1 % без влияния на латентный период ноцицептивной реакции (ЛПНР). Локальное введение МСК ЖТ в эквивалентной дозе способствовало полному восстановлению ПНР и ЛПНР к 21-м суткам исследования, а также снижению воспалительной реакции в мягких тканях прооперированной задней лапы подопытных животных.

Заключение. Внутримышечное введение МСК ЖТ в область аксотомии седалищного нерва крыс значительно превышало по эффективности системное введение эквивалентной дозы клеточного трансплантата. Данный способ введения представляется более целесообразным для дальнейших исследований механизмов антиноцицептивных и репаративных эффектов МСК ЖТ.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, нейропатическая боль, седалищный нерв, гипералгезия, аналгезия

Вклад авторов. Молчанова А.Ю.: концепция и дизайн исследования; Ерофеева А.-М.В., Фёдорова Е.В.: сбор экспериментальных данных, статистическая обработка данных; Ерофеева А.-М.В.: обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных, написание текста; Рябцева С.Н., Молчанова А.Ю.: редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках задания «Оценка влияния обогащенной тромбоцитами плазмы, суспензии митохондрий и мезенхимальных стволовых клеток на ноцицептивную чувствительность, стимуляцию ангиогенеза и репаративные процессы в ишемизированной ткани при экспериментальной диабетической ангиопатии» ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма «Экспериментальная медицина» (№ госрегистрации 20210931).

Для цитирования: Ерофеева А.-М.В., Фёдорова Е.В., Рябцева С.Н., Молчанова А.Ю. Сравнительная оценка эффективности системного и локального введения мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной нейропатии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):65–71. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-09>

Comparative evaluation of the effectiveness of systemic and local administration of mesenchymal stem cells in experimental neuropathy

Anna-Maria V. Yerofeyeva, Ekaterina V. Fedorova, Svetlana N. Rjabceva, Alla Yu. Molchanova

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. Compare the effectiveness of systemic and local administration of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) at a dose of 1×10^6 cells/kg on nociceptive sensitivity to mechanical and thermal stimuli in rats and changes in histostucture of sciatic nerve and surrounded tissues of affected hind paw in experimental model of peripheral neuropathy of sciatic nerve.

Materials and methods. 26 male Wistar rats were used to perform a model of peripheral neuropathy by axotomy of the sciatic nerve. On the 7th day, the experimental animals underwent systemic or local transplantation of ADMSC at a dose of 1×10^6 cells/kg. Nociceptive responses to mechanical and thermal stimuli were assessed for 90 days, and the histostucture of the sciatic nerve and surrounding tissues was analyzed after systemic and local transplantation of ADMSC.

Results. Systemic administration of ADMSC at a dose of 1×10^6 cells/kg to rats with sciatic nerve axotomy increased the mechanical withdrawal threshold (MWT) by 17.1% and had no effect on the thermal withdrawal latency (TWL). Local administration of ADMSCs in an equivalent dose contributed to the full recovery of the MWT and TWL by the 21st day of the experiment, as well as suppressed the inflammatory reaction in the soft tissues of the operated hind paw of experimental animals.

Conclusion. Intramuscular administration of ADMSC into the area of sciatic nerve axotomy of rats was significantly more effective than systemic administration of an equivalent dose of a cell transplant. This method of administration is more appropriate for further studies of the mechanisms of antinociceptive and reparative effects of ADMSCs.

Keywords: *mesenchymal stem cells, neuropathic pain, sciatic nerve, hyperalgesia, analgesia*

Author contributions. A. Molchanova: research concept and design; A.-M. Yerofeyeva, E. Fedorova: obtaining experimental data, statistical data processing; A.-M. Yerofeyeva: reviewing publications on the topic of the article, discussing, writing; S. Rjabceva, A. Molchanova: editing, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed within the framework of the project "Assessment of the influence of platelet-rich plasma, suspension of mitochondria and mesenchymal stem cells on nociceptive sensitivity, stimulation of angiogenesis and reparative processes in ischemic tissue in experimental diabetic angiopathy" of the State research program "Translational Medicine", subprogram "Experimental Medicine" (registration number 20210931).

For citation: Yerofeyeva A-MV, Fedorova EV, Rjabceva SN, Molchanova AYU. Comparative evaluation of the effectiveness of systemic and local administration of mesenchymal stem cells in experimental neuropathy. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):65–71. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-09>

Введение

Периферическая нейропатия, возникающая ввиду структурных либо функциональных повреждений звеньев периферической нервной системы, затрагивает в настоящее время от 7 до 20 % взрослого населения [1–3]. Наиболее весомыми причинами роста распространенности периферической нейропатии в настоящее время являются подъем заболеваемости сахарным диабетом, увеличение выживаемости пациентов после курса химиотерапии, а также общая тенденция к старению населения [1, 3]. Ключевым проявлением периферической нейропатии является хронический болевой синдром, или нейропатическая боль, которая характеризуется возникающей спонтанно или под воздействием внешних

стимулов аллодинией, гипералгезией и гипоалгезией участка, иннервируемого поврежденным нервом [1, 2], что в итоге приводит к снижению дееспособности и к инвалидности [1–3].

В настоящее время появляется все больше данных о возможностях применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для купирования болевого синдрома, вызванного повреждением периферических нервов. Их способность к анальгезирующему действию показана в экспериментальных моделях хронического лигирования седалищного нерва, подглазничного нерва, диабетической нейропатии при системном, внутримышечном и интратекальном введении [4–10], а также продемонстрирована зависимость антиноцицептивного эффекта МСК ЖТ

от дозы и кратности локальной трансплантации [9]. Разнообразие данных об антиноцицептивном действии МСК при нейропатической боли, полученных при различных способах введения, порождает вопрос о влиянии способа введения клеточного трансплантата на развитие его анальгезирующего эффекта при периферической нейропатии. Сравнение системного и локального введения эквивалентной дозы МСК ЖТ при экспериментальной периферической нейропатии позволит выбрать наиболее эффективный способ введения клеточного трансплантата.

Цель исследования

Сравнить влияние системной и локальной трансплантации МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг на ноцицептивную чувствительность крыс на механический и термический стимулы, а также структурные изменения седалищного нерва и периневральных тканей травмированной конечности после моделирования периферической нейропатии.

Материалы и методы

Исследования проведены на 26 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 200–220 г. Животных содержали в условиях вивария со стандартным циклом день/ночь 12/12 ч и свободным доступом к воде и пище. Были сформированы следующие группы: первая — крысы с НП без лечения ($n = 10$); вторая — крысы с НП и трансплантацией аллогенных МСК ЖТ в область хирургического вмешательства ($n = 10$); третья — крысы с НП и внутривенным введением МСК ЖТ ($n = 6$). Протокол экспериментов одобрен комиссией по биоэтике при Институте физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 2 февраля 2022 г.).

Модель НП формировали у крыс путем аксотомии седалищного нерва левой задней конечности на уровне верхней трети бедра согласно ранее описанному методу [9]. Хирургические манипуляции выполняли под общим наркозом (тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутривенно), а также местной инфильтрационной анестезией (1 % раствор лидокаина гидрохлорида, 100 мкл, внутримышечно). Трансплантацию аллогенных МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг выполняли на 7-е сутки после моделирования НП в случае системной трансплантации путем внутривенной (в хвостовую вену) инъекции взвеси клеток. При локальном введении суспензию клеток вводили внутримышечно в область перерезки седалищного нерва, разделив на 4 дозы и вводя в четыре точки вокруг зоны операции: согласно циферблату на 3, 6, 9 и 12 часов. Предварительное выделение МСК ЖТ из жировой ткани и их культивирование в стандартных условиях до 3-го пассажа

осуществляли на базе Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси.

Ноцицептивные реакции крыс оценивали с использованием тестов Рэндалла — Селитто (определение ПНР на механический стимул) и «Горячая пластина» (определение ЛПНР на термический стимул) [11]. Тесты проводили на 0-, 7-, 14-, 21-, 28-, 60- и 90-е сутки эксперимента. На 21-е и 90-е сутки после аксотомии у части животных осуществляли забор мягких тканей из области хирургического вмешательства в зоне повреждения нерва для последующего гистологического исследования. Материал фиксировали в 10 % забуференном формалине. Полученные парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике. Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий было выполнено с помощью светового микроскопа Optec BK 5000 с цифровой камерой (Optec, Китай) с использованием увеличения $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. В ходе гистологического исследования анализировали наличие или отсутствие общих патологических процессов.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы «Statistica», 10. Для оценки во временном аспекте применяли дисперсионный анализ повторных измерений (repeated-measures ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Вызванная перерезкой седалищного нерва механическая и термическая гипералгезия развивалась в случае НП без лечения к 7-м суткам после операции, на что указывало снижение ПНР травмированной конечности на 35,5 % и ЛПНР — на 34,3 % ($p < 0,001$ по сравнению со значением на 0-е сутки). Механическую и термическую гипералгезию наблюдали в данной группе животных до конца исследования (рисунок 1а, б) (таблица 1) [9, 10].

Локальное внутримышечное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг на 7-е сутки после аксотомии приводило к увеличению ПНР на 14-е сутки исследования относительно значений до трансплантации на 32,2 % (до $113,0 \pm 1,9$ г, $p < 0,001$) и ЛПНР — на 17,5 % (до $13,7 \pm 0,5$ с, $p < 0,002$) (рисунок 1а, б, таблица 1). При этом полное восстановление ноцицептивной чувствительности на механический и термический стимулы наступало к 21-м суткам после аксотомии ($p > 0,05$ по сравнению со значениями до моделирования НП). Данный эффект продолжался по 90-е сутки включительно (рисунок 1а, б, таблица 1), что было также продемонстрировано в наших недавних исследованиях [9, 10].

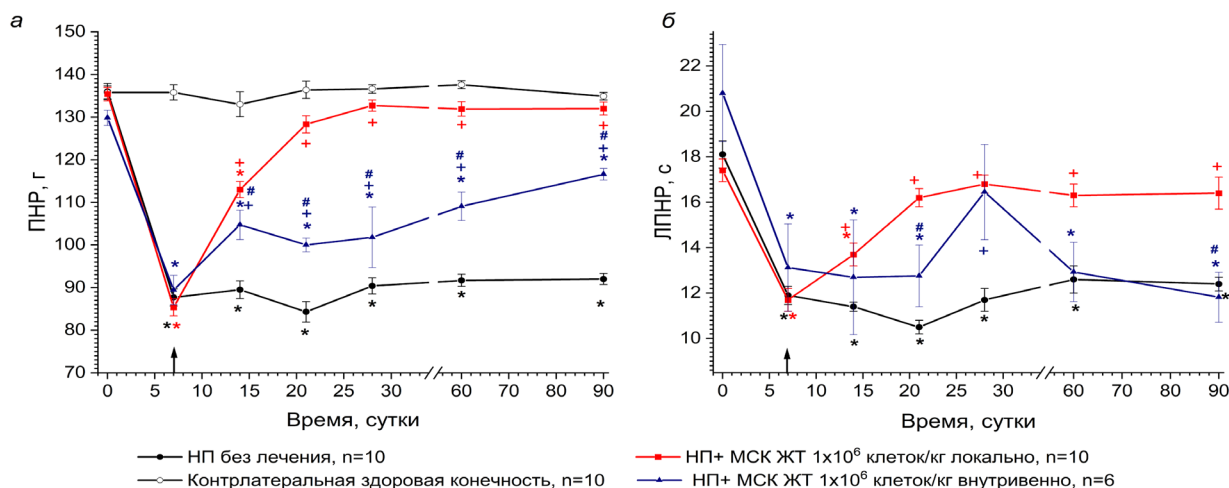


Рисунок 1. Изменение порога ноцицептивной реакции (ПНР) ипсилатеральной конечности на механический стимул (а) и латентного периода ноцицептивной реакции (ЛПНР) на термический стимул (б) крыс при моделировании периферической нейропатии (НП) и трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) при локальном и внутривенном введении:

* — $p < 0,05$ по сравнению со значениями до моделирования НП;
+ — $p < 0,05$ по сравнению с НП без лечения;

— $p < 0,05$ по сравнению с группой НП с локальным введением МСК ЖТ

Figure 1. Changes in mechanical withdrawal threshold (MWT) (a) of ipsilateral paw and thermal withdrawal latency (TWL) (b) in rats with peripheral neuropathy (NP) and intravenous and local transplantation of allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC):

* — $p < 0,05$ compared to the values before NP;

+ — $p < 0,05$ compared to NP without treatment group;

— $p < 0,05$ compared to NP with local administration of ADMSC group

Таблица 1. Изменения показателей ноцицептивной чувствительности крыс после моделирования периферической нейропатии (НП) и различных режимов введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ)

Table 1. Changes in parameters of nociceptive sensitivity in rats after modeling peripheral neuropathy (NP) and various modes of administration of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs)

Порог ноцицептивной реакции, г			
Время, сутки	НП без лечения	НП + МСК ЖТ (локально)	НП + МСК ЖТ (внутривенно)
7-е (до трансплантации)	87,7 ± 2,0	85,4 ± 2,0	89,4 ± 3,4
14-е	89,5 ± 2,1	113,0 ± 1,9+	104,7 ± 3,5+#
21-е	84,3 ± 2,4	129,4 ± 2,0+	100,0 ± 1,6+#
90-е	92,0 ± 1,3	132,0 ± 1,5+	116,6 ± 1,4+#
Латентный период ноцицептивной реакции, с			
Время, сутки	НП без лечения	НП + МСК ЖТ (локально)	НП + МСК ЖТ (внутривенно)
7-е (до трансплантации)	11,9 ± 0,4	11,7 ± 0,5	13,1 ± 1,9
14-е	11,4 ± 0,2	13,7 ± 0,5+	12,7 ± 2,5
21-е	10,5 ± 0,3	16,2 ± 0,5+	12,8 ± 1,4#
90-е	12,4 ± 0,6	16,4 ± 0,7+	11,8 ± 1,1#

+ $p < 0,05$ по сравнению с НП без лечения;

$p < 0,05$ по сравнению с группой НП с локальным введением МСК ЖТ.

Внутривенное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг в область аксотомии седалищного нерва приводило к увеличению ПНР ипсилатеральной конечности на 17,1 % относительно значений на 7-е сутки до трансплантации (с $89,4 \pm 3,4$ г до $104,7 \pm 3,5$ г, $p < 0,05$) (рисунок 1а, таблица 1). Тенденция к увеличению ПНР сохранялась по 90-е сутки включительно, однако восстановления ПНР до исходных значений в данной группе не отмечено (рисунок 1а, таблица 1). Вместе с тем при внутривенном введении МСК ЖТ на протяжении

исследования не наблюдалось тенденции к увеличению ЛПНР (рисунок 1б, таблица 1).

При морфологическом исследовании образцов мягких тканей в зоне аксотомии седалищного нерва крыс первой группы исследования на 21-е сутки отмечали неравномерный фиброз кожи и подкожно-жировой клетчатки в области оперативного вмешательства. Также отмечен фиброз поверхностной и глубокой фасции со слабо выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией (рисунок 2а).

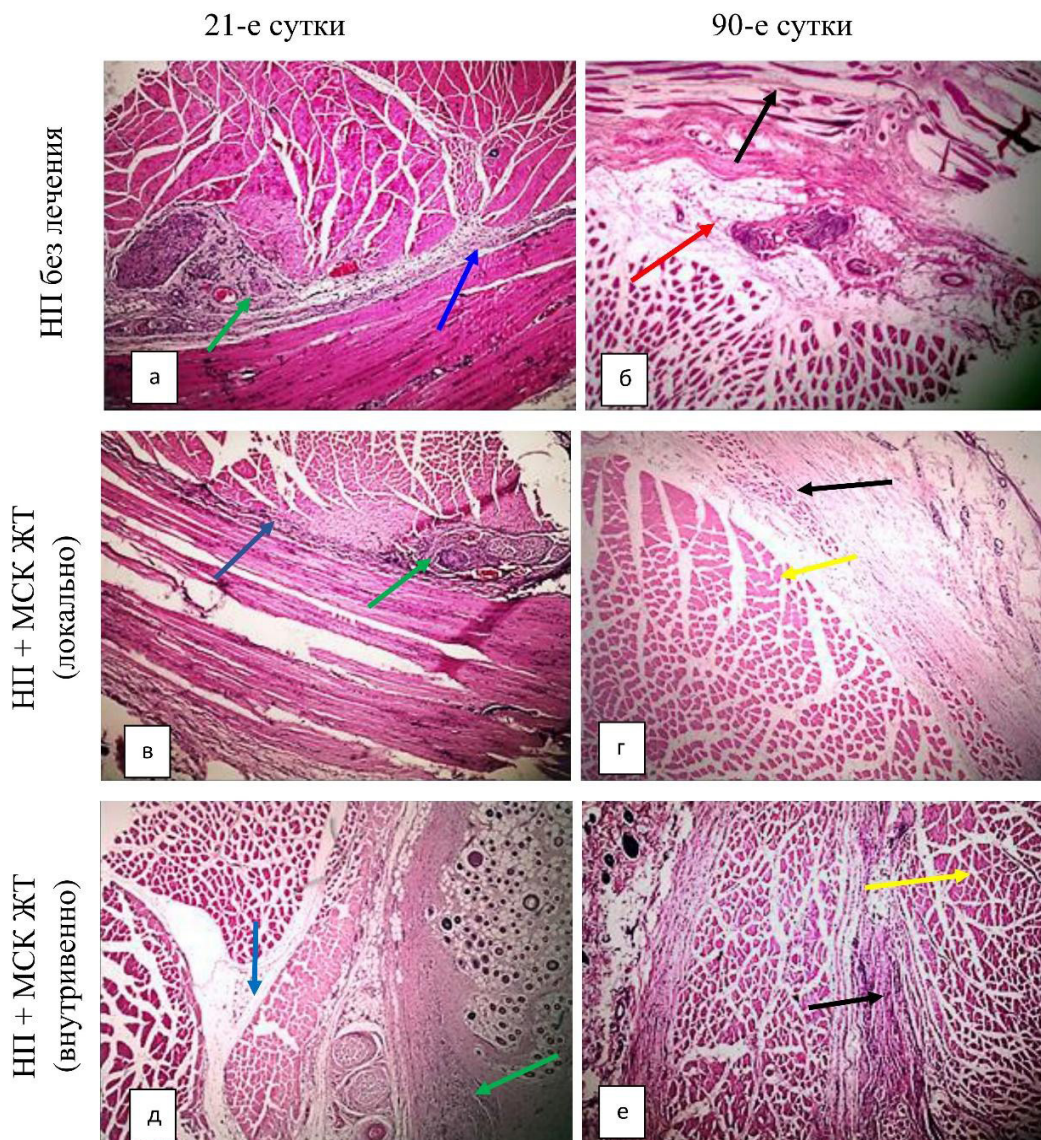


Рисунок 2. Гистоструктура мягких тканей области аксотомии седалищного нерва ипсилатеральной конечности крыс с НП (а, б) и трансплантацией аллогенных МСК ЖТ при локальном (в, г) и внутривенном (д, е) введении на 21-е и 90-е сутки исследования (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 40$): а, в: зеленая стрелка — фиброз сосудисто-нервного пучка, синяя стрелка — фиброз межмышечной фасций; б, г: черная стрелка — атрофия поверхностных мышечных волокон, красная стрелка — заместительная гиперплазия жировой ткани; д: зеленая стрелка — фиброз и воспалительная инфильтрация поверхностной фасции, синяя стрелка — липоматоз межмышечной фасций; е: черная стрелка — фиброз межмышечной фасций, желтая стрелка — гиперплазия мышечных волокон

Figure 2. Histostructure of soft tissues near the sciatic nerve axotomy area in rat ipsilateral paw with NP (a, b) and transplantation of allogenic ADMSCs by local (c, d) and intravenous (e, f) administration on 21st and 90th day of experiment. Hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 40$

В сосудисто-нервном пучке в зоне операционного вмешательства отмечен выраженный фиброз эпи- и периневрия со скудной круглоклеточной инфильтрацией, пролиферация шванновских клеток и признаки неоваскуляризации (рисунок 2а). К 90-м суткам исследования в задней лапе крысы первой группы исследования в зоне оперативного вмешательства отмечен фиброз поверхностной и межмышечной фасций со скудной лимфо-плазмочитарной инфильтрацией (рисунок 2б). Фиброз межмышечной фасции сочетался с фокусами атрофии мышечных волокон и реактивной гиперплазией жировой ткани (рисунок 2б).

После локального введения МСК ЖТ в исследуемой дозе на 21-е сутки эксперимента в мягких тканях крыс второй группы исследования в области послеоперационного рубца выявлен слабо выраженный фиброз подкожно-жировой клетчатки, поверхностной и межмышечной фасции с активной пролиферацией фибробластов, отсутствовала диффузная воспалительная инфильтрация (рисунок 2в). Вблизи постоперационного рубца отмечался фиброз эпи- и периневрия в сосудисто-нервном пучке, гомогенизация нервных стволиков с неоваскуляризацией и пролиферацией шванновских клеток (рисунок 2в). В данной группе отмечена гипертрофия поверхностных мышц без атрофических изменений мышечных клеток. К 90-м суткам эксперимента сохранялся слабо выраженный фиброз подкожно-жировой клетчатки и поверхностной фасции в области оперативного вмешательства, однако отсутствовала диффузная воспалительная инфильтрация (рисунок 2г). В области фиброза межмышечного пространства выявлена очаговая пролиферация клеток эндомизия в зоне атрофически измененных миоцитов (рисунок 2г).

При микроскопическом исследовании мягких тканей области аксотомии седалищного нерва задней лапы крыс после внутривенного введения исследуемой дозы МСК ЖТ на 21-е сутки исследования отмечали воспалительную инфильтрацию в зоне рубцовых изменений, неравномерно выраженный фиброз подкожно-жировой клетчатки, поверхностных мышц с признаками ишемии и атрофии глубоких мышц, липоматоз глубокой фасции (рисунок 2д). В сосудисто-нервном пучке отмечали отек эндоневрия со скудной воспалительной инфильтрацией эпиневрия, пролиферацию шванновских клеток, а также пролиферацию капилляров пери- и эндоневрия. На 90-е сутки после моделирования НП и внутривенной трансплантации МСК ЖТ в области

оперативного вмешательства наблюдали липоматоз подкожно-жировой клетчатки, фиброз поверхностной и межмышечной фасций, атрофические и гиперпластические изменения мышечных волокон поверхностного и глубокого слоев мышц (рисунок 2е).

Таким образом, при локальном введении МСК ЖТ при гистологическом исследовании выявлены признаки более выраженного репаративного процесса по сравнению с первой и третьей группами исследования, а также отмечено подавление воспалительной реакции на травматическое повреждение к 21-м суткам исследования в области оперативного вмешательства.

Механизмы антиноцицептивного и протекторного действия МСК ЖТ в настоящее время связывают с паракринной секрецией ряда факторов роста и противовоспалительных цитокинов [12]. Кроме того, существуют предположения об участии других сигнальных молекул в реализации антиноцицептивных эффектов МСК, в частности компонентов эндоканнабиноидной системы [13]. В данном исследовании локальное внутримышечное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг в область перерезки седалищного нерва оказывало длительный обезболивающий эффект, о чем свидетельствуют результаты тестов на ноцицептивные реакции (рисунок 1а, б). Вместе с тем внутривенное введение аналогичной дозы МСК ЖТ смягчало, но не нивелировало механическую гипералгезию крыс (рисунок 1а) и в то же время не подавляло термическую гипералгезию (рисунок 1б). Это можно было бы объяснить значительно низким конечным количеством клеток, достигших область аксотомии седалищного нерва при внутривенном введении в отличие от локального внутримышечного введения МСК ЖТ, где вводимая суспензия находится в непосредственной близости от области перерезки седалищного нерва.

Заключение

Таким образом, локальное внутримышечное введение МСК ЖТ в область повреждения седалищного нерва крыс в дозе 1×10^6 клеток/кг оказывало более выраженные антиноцицептивный и репаративный эффекты по сравнению с системным введением трансплантата в эквивалентной дозе. Поскольку механизмы антиноцицептивного действия МСК ЖТ раскрыты не полностью, существует необходимость более детального изучения эффектов при локальной трансплантации в область повреждения нервной ткани.

Список литературы / References

- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59.
DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301.
DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>
- Smith BH, Hébert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain*. 2020;161 Suppl 1:S127-S137.
DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001824>
- Sacerdote P, Niada S, Franchi S, et al. Systemic administration of human adipose-derived stem cells reverts nociceptive hypersensitivity in an experimental model of neuropathy. *Stem Cells Dev*. 2013;22(8):1252-1263.
DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0398>
- Guo W, Wang H, Zou S, et al. Bone marrow stromal cells produce long-term pain relief in rat models of persistent pain. *Stem Cells*. 2011;29(8):1294-1303.
DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.667>
- Siniscalco D, Giordano C, Galderisi U, et al. Long-lasting effects of human mesenchymal stem cell systemic administration on pain-like behaviors, cellular, and biomolecular modifications in neuropathic mice. *Front Integr Neurosci*. 2011;5:79.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00079>
- Naruse K, Sato J, Funakubo M, et al. Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells improves mechanical hyperalgesia, cold allodynia and nerve function in diabetic neuropathy. *PLoS One*. 2011;6(11):e27458.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027458>
- Li J, Deng G, Wang H, Yang M, et al. Interleukin-1 β pre-treated bone marrow stromal cells alleviate neuropathic pain through CCL7-mediated inhibition of microglial activation in the spinal cord. *Sci Rep*. 2017;7:42260.
DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42260>
- Ерофеева А.-М.В., Жаворонок И.П., Антипова О.А., Счастливая Н.И., Семёник И.А., Рябцева С.Н., Молчанова А.Ю. Оценка антиноцицептивного действия мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при экспериментальной периферической нейропатической боли. *Новости хирургии*. 2021;29(5):527-534.
DOI: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2021.5.527>
- Yerofeyeva AMV, Zhavaranak IP, Antipova OA, Schastnaya NI, Siamionik IA, Rjabceva SN, Molchanova AY. Assessment of Anti-Nociceptive Actions of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Experimental Peripheral Neuropathic Pain. *Novosti Khirurgii*. 2021;29(5):527-534. (In Russ.).
DOI: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2021.5.527>
- Ерофеева А.-М.В., Молчанова А.Ю. Влияние трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на ноцицептивные реакции и параметры походки крыс с экспериментальной периферической нейропатией. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2022;19(4):404-412.
DOI: <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-404-412>
- Yerofeyeva AMV, Molchanova AY. Impact of adipose-derived allogeneic mesenchymal stem cell transplantation on nociceptive reactions and gait parameters in rats with experimental peripheral neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2022;19(4):404-412. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-404-412>
- Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:284.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fnfmol.2017.00284>
- Huh Y, Ji RR, Chen G. Neuroinflammation, Bone Marrow Stem Cells, and Chronic Pain. *Front Immunol*. 2017;8:1014.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01014>
- Ruhl T, Corsten C, Beier JP, Kim BS. The immunosuppressive effect of the endocannabinoid system on the inflammatory phenotypes of macrophages and mesenchymal stromal cells: a comparative study. *Pharmacol Rep*. 2021;73(1):143-153.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00166-3>

Информация об авторах / Information about authors

Ерофеева Анна-Мария Вадимовна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>

e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu

Фёдорова Екатерина Викторовна, научный сотрудник лаборатории «Центр электронной и световой микроскопии», ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3592-6252>

e-mail: fedorovaekaterina@gmail.com

Рябцева Светлана Николаевна, к.м.н., заведующий лабораторией «Центр электронной и световой микроскопии», ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

e-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Молчанова Алла Юрьевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5053-6602>

e-mail: kjordknits@gmail.com

Anna-Maria V. Yerofeyeva, Post-Graduate Student, Junior Researcher of the Laboratory of Modulation of Body Functions, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>

e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu

Ekaterina V. Fedorova, Researcher of the laboratory "Center of Electron and Light Microscopy", Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3592-6252>

e-mail: fedorovaekaterina@gmail.com

Svetlana N. Rjabceva, PhD (Med), the Head of the laboratory "Center of Electron and Light Microscopy", Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

e-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Alla Yu. Molchanova, PhD (Bio), Lead Researcher of the Laboratory of Modulation of Body Functions, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5053-6602>

e-mail: kjordknits@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ерофеева Анна-Мария Вадимовна
e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu

Anna-Maria V. Yerofeyeva
e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu

Поступила в редакцию / Received 03.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 03.02.2023

Принята к публикации / Revised 29.05.2023



Изменение уровня эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника в различные сроки после облучения

Н. С. Мышковец

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить уровень эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника экспериментальных животных после воздействия внешнего облучения в дозе 0,5 и 1,0 Гр.

Материалы и методы. Исследование было проведено на белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г. Животных однократно облучали на установке «ИГУР-1», источник ¹³⁷Cs, мощность дозы 0,92 Гр/мин. Изучение параметров тканевого дыхания проводили полярографическим методом на устройстве «Record-4» (РФ) в ячейке объемом 2 мл закрытым платиновым электродом Кларка при 25 °С.

Результаты. Показано, что изменения дыхательной активности с течением времени носят немонотонный характер. Это подтверждает высокую чувствительность тонкого кишечника к радиационному воздействию.

Заключение. Уровень эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника может являться одним из критериев оценки энергетического статуса ткани после облучения.

Ключевые слова: тонкий кишечник, митохондриальное окисление, внешнее облучение

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена без финансирования.

Для цитирования: Мышковец Н.С. Изменение уровня эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника в различные сроки после облучения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):72–77. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-10>

Changes in the level of endogenous respiration of the small intestine mucosa at various times after irradiation

Nadeja S. Myshkavets

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the level of endogenous respiration of the small intestine mucosa of experimental animals after exposure to external irradiation at a dose of 0.5 and 1.0 Gy.

Materials and methods. The study was conducted on white male outbred rats weighing 180–200 g. The animals were irradiated once in the “IGUR-1” unit, ¹³⁷Cs source, dose rate 0.92 Gy/min. The parameters of tissue respiration were studied by polarographic method using Record-4 device (RF) in a 2 ml cell with a closed platinum Clark electrode at 25°C.

Results. It was shown that changes in respiratory activity over time are non-monotonous. This confirms the high sensitivity of the small intestine to radiation exposure.

Conclusion. The level of endogenous respiration of the small intestine mucosa can be one of the criteria for assessing the energy status of the tissue after irradiation.

Keywords: small intestine, mitochondrial oxidation, external irradiation

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

Funding. Study was conducted without sponsorship.

For citation: Myshkavets NS. Changes in the level of endogenous respiration of the small intestine mucosa at various times after irradiation. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):72–77. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-10>

Введение

Известно, что ткани с активной пролиферацией и высоким уровнем энергетического обмена особенно чувствительны к радиационному воздействию. Слизистая тонкого кишечника характеризуется интенсивным кровоснабжением, оксигенацией и содержанием большого числа митохондрий в различных клеточных структурах стенки (энтероциты, лимфоидные образования, клетки гладкой мускулатуры и др.), поэтому относится к радиочувствительным тканям. В течение первых дней после облучения в ткани кишечника возникают существенные повреждения: расстройства микроциркуляции, изменения в строении ворсинок и крипт, развивается ряд структурных и метаболических нарушений апикальной и базолатеральной мембран энтероцитов, что может привести к некрозу и появлению эрозий слизистой [1–3]. Как следствие, нарушается основная функция кишечного эпителия — переваривание и всасывание питательных веществ, что влечет «энергетический голод» других органов и тканей, соответственно, изменение ряда гомеостатических показателей организма в целом.

Ряд собственных исследований, а также анализ литературных данных показал, что метаболической основой повреждения клеток и тканей ионизирующим излучением является нарушение процессов тканевого дыхания [4–6]. Это обусловлено тем, что главным фактором негативного радиационного воздействия является образование активных форм кислорода [7], а в митохондриях локализуются основные кислородзависимые процессы клетки. Кроме того, митохондрии характеризуются высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов, радиационно-индуцированное окисление которых приводит к изменению структурно-функционального состояния мембран [1, 2].

Уровень эндогенного дыхания ткани является интегральным показателем, позволяющим оценить количественное соотношение внутримитохондриальных субстратов, целостность мембран, активность транспортных систем, дегидрогеназ и дыхательной цепи в целом.

Цель исследования

Изучить уровень эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника экспериментальных животных в различные сроки после воздействия однократного внешнего облучения в дозе 0,5 и 1,0 Гр.

Материалы и методы

Исследования проводились на белых лабораторных беспородных крысах-самцах массой

180–200 г. Животные содержались на стандартном рационе вивария согласно установленным нормам. Были сформированы две опытные группы животных, которых подвергали однократному общему облучению в дозах 1,0 и 0,5 Гр, и контрольная группа интактных животных. Облучение животных проводили на установке «ИГУР-1», источник ^{137}Cs , мощность дозы составляла 0,92 Гр/мин. Животных каждой группы в количестве 6–8 особей выводили из эксперимента путем мгновенной декапитации на 3-, 10-, 30-, 40-, 60- и 90-е сутки после облучения.

При проведении экспериментов были соблюдены требования, регламентированные международными рекомендациями и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г.

Образцы ткани для исследования контрольных и облученных крыс получали из тонкой кишки, которую изолировали (первые 10 см от желудка), отмывали охлажденным физиологическим раствором, выворачивали «наизнанку», делили на равные отрезки (1,5–2 мм). Изучение уровня эндогенного дыхания проводили полярографическим методом на устройстве «Record 4» (РФ) закрытым платиновым электродом Кларка в термостатируемой ячейке объемом 2 мл при 25 °С [8]. Для характеристики состояния энергетического обмена исследуемой ткани определяли скорость потребления кислорода фрагментами кишечника на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$), которую выражали в $\text{нмоль O}_2/\text{мин}\times\text{мг белка}$. Количество повторностей измерений составляло 4–5 на каждое животное. Содержание белка в предварительно гомогенизированных образцах ткани тонкого кишечника определяли биуретовым методом, который основан на образовании в щелочной среде комплекса пептидных связей с ионами двухвалентной меди, окрашенного в фиолетовый цвет.

Полученные данные были обработаны статистически с использованием программы Excel и отражены в таблице в виде средних значений с указанием статистической ошибки для средних значений. Сравнение средних разных выборок проводили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (программа GraphPad Prism 4).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования динамики эндогенного дыхания слизистой оболочки тонкого кишечника в различные сроки после облучения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Интенсивность дыхания препаратов тонкого кишечника на эндогенных субстратах (Vэнд) в различные сроки после облучения
Table 1. Respiration rate of small intestine preparations on endogenous substrates (Vэнд) at various times after irradiation

Сутки	Контроль	Доза облучения 0,5 Гр	Доза облучения 1,0 Гр
3-и	10,08 ± 2,07	5,60 ± 1,62*	6,46 ± 0,92*
10-е		10,53 ± 2,48	14,87 ± 3,84
30-е		9,13 ± 1,25	7,16 ± 1,19
40-е		14,58 ± 1,09**	13,96 ± 1,49*
60-е		15,49 ± 3,27*	13,33 ± 1,91
90-е		10,52 ± 3,29	14,66 ± 1,76*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Наблюдается достоверное угнетение изучаемого параметра на 3-и сутки в обеих опытных группах, нормализация уровня тканевого дыхания — на 10-е в группе животных, облученных в дозе 0,5 Гр. Отмечается тенденция к повторному снижению следуемого показателя в обеих группах на 30-е сутки эксперимента, которая сменяется стимуляцией дыхательной активности через 40 дней после облучения. В группе с дозой облучения 0,5 Гр через 90 дней отмечена нормализация показателя Vэнд, а во второй опытной группе уровень эндогенного дыхания оставался повышенным по сравнению с контролем на 60-е и 90-е сутки эксперимента.

Исследование показало высокий уровень дыхательной активности фрагментов слизистой тонкого кишечника у животных контрольной группы, которая составила $10,08 \pm 2,07$ нмоль O_2 /мин*мг белка (таблица 1). Кишечник относится к тканям с высокой скоростью пролиферации, основную массу клеток составляют цилиндрические клетки крипт и ворсинок, 50 % которых находятся в состоянии митоза, 30 % — созревают, остальная часть — зрелые клетки, которые по мере достижения верхушки ворсинки слущиваются в кишечное пространство [9]. Для постоянно делящихся клеток характерны интенсивное тканевое дыхание, высокая активность ферментов цикла Кребса, цитохромов, а также процессов синтеза ДНК и РНК. Анализ литературных данных показал, что митохондрии слизистой кишечника отличаются высокой эффективностью процесса окислительного фосфорилирования, поэтому кишечная слизистая по уровню тканевого дыхания близка к параметрам печени и миокарда [10]. Это объясняет высокий уровень эндогенного дыхания кишечника интактных животных. Необходимо также отметить, что исследование проводилось на тканевых фрагментах, окислительный метаболизм которых наиболее полно соответствует реальным условиям функционирования органа в целом. Кроме того, это свидетельствует в пользу

высокой интактности препарата, поскольку принято считать, что для препаратов с малыми механическими повреждениями характерно интенсивное эндогенное дыхание [11].

На 3-и сутки после радиационного воздействия отмечается достоверное снижение скорости эндогенного дыхания кишечника: с $10,08 \pm 2,07$ нмоль O_2 /мин*мг белка в контроле до $5,60 \pm 1,62$ нмоль O_2 /мин*мг белка при облучении животных в дозе 0,5 Гр, которое сменяется ее нормализацией на 10-е сутки. При более интенсивном радиационном воздействии: в дозе 1,0 Гр скорость дыхательной активности на эндогенных субстратах также уменьшается, но степень снижения менее выраженная ($6,46 \pm 0,92$ нмоль O_2 /мин*мг белка).

Значительное и достоверное угнетение скорости эндогенного дыхания в ранние сроки после облучения в обеих группах облученных животных может быть связано, прежде всего, с уменьшением количества клеток слизистой кишечника, поскольку известно, что наиболее активно дышащие, криптогенные клетки кишечного эпителия обладают высокой радиочувствительностью, которая близка к таковой для стволовых кроветворных клеток [9]. Динамика пострадиационного изменения количества клеток кишечного эпителия складывается из первоначального уменьшения их количества (1–2-е сутки) и последующего восстановления в более поздние сроки наблюдения [9, 12, 13]. При радиационном воздействии в стенке кишечника животных резко стимулируются пероксидные процессы, в частности активируется аскорбат-зависимое перекисное окисление липидов (ПОЛ), которые сопровождаются образованием конечных продуктов перекисного окисления (малонового диальдегида) и снижением содержания фосфолипидов, нарушением целостности мембран и угнетением систем транспорта ионов. Примечательно, что максимальные сдвиги показателей ПОЛ наблюдаются на 3-и сутки после облучения [1].

Согласно литературным данным, размножаясь, количество клеток кишечного эпителия на 5-е сутки после облучения в два раза превышают норму, а к 10-м суткам количество клеток нормализуется [9]. Это хорошо согласуется с нашими экспериментальными данными, которые показывают, что у животных, облученных в дозе 0,5 Гр, на 10-е сутки происходит нормализация дыхательной активности, при этом показатель $V_{энд}$ практически соответствует контрольному значению — $10,53 \pm 2,48$ нмоль $O_2/мин \times мг$ белка (рисунок 1). В группе животных, облученных в дозе 1,0 Гр, на 10-е сутки наблюдается стимуляция дыхательной активности — с $10,08 \pm 2,07$ нмоль $O_2/мин \times мг$ белка в контроле до $14,87 \pm 3,84$ нмоль $O_2/мин \times мг$ белка (рисунок 1). Вероятно, это связа-

но с усилением репаративных процессов, с увеличением кровоснабжения и оксигенации кишечника в указанные сроки после облучения. Есть также все основания полагать, что при данном воздействии активируется фагоцитоз — процесс, обеспечивающий элиминацию погибших клеток и их отдельных структур. Фагоцитоз, как известно, сопровождается «респираторным взрывом» — резким (2-3-кратным) увеличением поглощения кислорода фагоцитирующими клетками [7].

Общая динамика уровня эндогенного дыхания слизистой кишечника (в % от контроля) представлена на графике (рисунок 1), который отражает немонотонный характер зависимости изучаемого параметра в различные сроки после облучения.

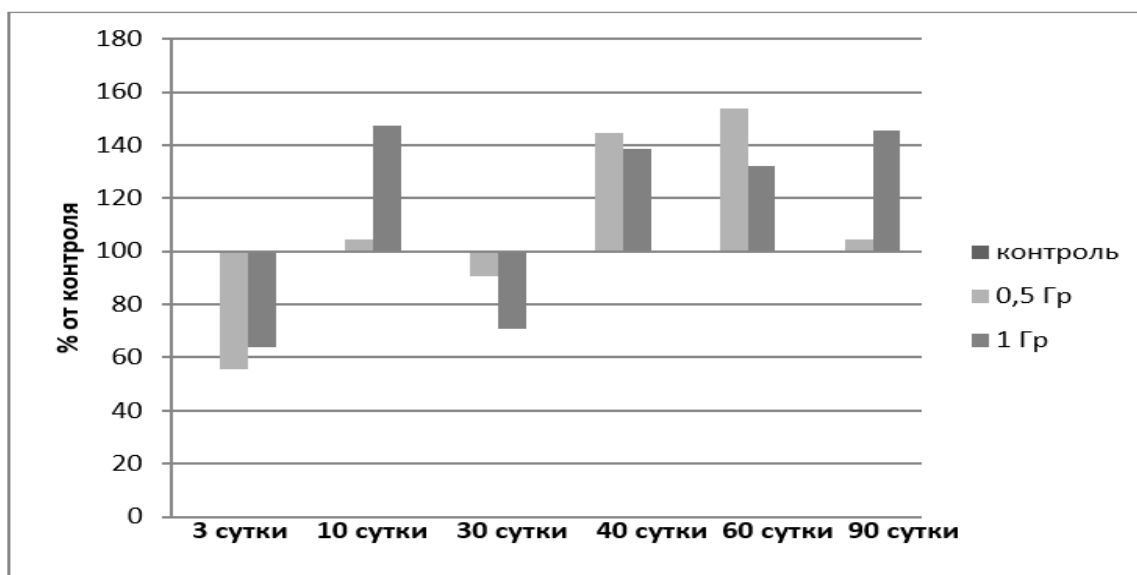


Рисунок 1. Динамика уровня эндогенного дыхания слизистой кишечника (в % от контроля)
Figure 1. Dynamics in endogenous respiration of the intestinal mucosa (in % of control)

Вместе с тем, в последующие сроки наблюдения, на 30-е сутки, отмечается тенденция к повторному снижению уровня тканевого дыхания, величина $V_{энд}$ составила $9,13 \pm 1,25$ нмоль $O_2/мин \times мг$ белка и $7,16 \pm 1,19$ нмоль $O_2/мин \times мг$ белка соответственно для групп животных, облученных в дозах 0,5 и 1,0 Гр. Процессы восстановления популяции клеток крипты и ворсинок тонкого кишечника происходят за счет неповрежденных стволовых и так называемых полустволовых клеток [9, 12]. Ответной реакцией на ионизирующее излучение является задержка митозов в неповрежденных клетках и апоптоз с последующей элиминацией в поврежденных [14]. Показано, что апоптоз в кишечных клетках связан с высоким отношением белков BAX:Bcl-2. Данные белки также влияют на восприимчивость крипто-

генных клеток к p53-зависимому апоптозу в ответ на радиационно-индуцированное повреждение ДНК, что обеспечивает гомеостаз ткани и защищает ее от развития рака [15].

В более поздние сроки после облучения, на 40-е сутки в обеих опытных группах наблюдается достоверная стимуляция тканевого дыхания, исследуемый показатель составил $14,58 \pm 1,09$ нмоль $O_2/мин \times мг$ белка и $13,96 \pm 1,49$ нмоль $O_2/мин \times мг$ белка в группах с дозой облучения 0,5 и 1,0 Гр. Данная тенденция достигает максимума к 60-м суткам в группе, облученной в дозе 0,5 Гр ($15,49 \pm 3,27$ нмоль $O_2/мин \times мг$ белка) и нормализуется к 90-м. Во второй опытной группе повышенный уровень митохондриальной активности сохраняется как на 60-е, так и на 90-е сутки.

Заключение

Полученные данные подтверждают высокую чувствительность тонкого кишечника к радиационному воздействию. Наблюдаемые изменения уровня эндогенного дыхания с течением времени носят немонокотный характер: отмечено двухфазное увеличение показателя эндогенного дыхания — на 10-е и 40-е сутки. Вероятно, обнаруженные изменения дыхательной активности слизистой кишечника связаны с радиационно-индуцированным изменением агрегатного состоя-

ния и проницаемости клеточных, в том числе и митохондриальных мембран, а также изменением концентрации и количественного соотношения эндогенных субстратов тканевого дыхания. Наблюдаемые изменения в энергетическом статусе кишечной слизистой в сочетании с другими факторами риска могут формировать предпосылки для развития или усугубления патологии желудочно-кишечного тракта под действием ионизирующего облучения.

Список литературы / References

- Хижняк С.В., Степанова Л.И., Грубская Л.В., Войццкий В.М. Функциональное состояние цепи переноса электронов митохондрий энтероцитов тонкого кишечника крыс после общего внешнего воздействия ионизирующей радиации низкой мощности дозы. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013;53(6):592-597.
Khizhnyak SV, Stepanova LI, Grubskaya LV, Wojcicki VM. Functional state of the electron transfer chain of mitochondria of rat small intestine enterocytes after general external exposure to low-dose ionizing radiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2013;53(6):592-597. (In Russ.).
- Zhirnov VV, Khizhnyak SV, Voitsitskiy VM. The effects of ultra-low dose β -radiation on the physical properties of human erythrocyte membranes. *International Journal of Radiation Biology*. 2010;86(6):499-506.
DOI: <https://doi.org/10.3109/095533001003717167>
- Хижняк С.В., Прохорова А.А., Степанова Л.И., Войццкий В.М. Функционирование антиоксидантной системы в клетках эпителия тонкого кишечника при действии ионизирующей радиации с низкой мощностью дозы. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2011;51(6):684-688.
Khizhnyak SV, Prokhorova AA, Stepanova LI, Wojcicki VM. Functioning of the antioxidant system in the epithelial cells of the small intestine under the action of ionizing radiation with a low dose rate. *Radiation biology. Radioecology*. 2011;51(6):684-688. (In Russ.).
- Грицук А.И., Мрочек А.Г. Цезий, митохондрии и проблемы кардиологии. *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук*. 2008;(4):63-76.
Gritsuk AI, Mrochek AG. Caesium, mitochondria and problems of cardiology. *Vesci NAS Belarussi. Ser. med. navuk*. 2008;(4):63-76. (In Russ.).
- Грицук Н.А. Митохондриальное окисление в кардиомиоцитах и электрокардиографические показатели у крыс при инкорпорации ¹³⁷Cs. *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук*. 2009;(3):63-67.
Gritsuk NA. Mitochondrial oxidation in cardiomyocytes and electrocardiographic parameters in rats during incorporation of ¹³⁷Cs. *Vesci NAS Belarussi. Ser. med. navuk*. 2009;(3):63-67. (In Russ.).
- Яськова Н.С. Изменения энергетического обмена тонкого кишечника на десятые сутки после гамма-облучения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2007;(4):141-145.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2007-4-4-31>
Yaskova NS. Changes in the energy metabolism of the small intestine on the tenth day after gamma irradiation. *Health and Ecology Issues*. 2007;(4):141-145. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2007-4-4-31>
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002 Jan;82(1):47-95.
DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
- Франк Г.М. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. Москва, РФ: Наука; 1973.
Frank GM. Guidelines for the study of biological oxidation by polarographic method. Moscow, RF: Nauka; 1973. (In Russ.).
- Chwalinski S, Potten CS. Radiation-induced mitotic delay: duration, dose and cell position dependence in the crypts of the small intestine in the mouse. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1986 May; 49(5):809-819.
DOI: <https://doi.org/10.1080/095533008514553011>
- Ugolev AM, Zaripov BZ, Jesuitova NN, Gruzdkov AA, Rybin IS, Voloshenovich MI, et al. A revision of current data and views on membrane hydrolysis and transport in the mammalian small intestine based on a comparison of techniques of chronic and acute experiments: Experimental re-investigation and critical review. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Physiology*. 1986;85(4):593-612.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(86\)90269-0](https://doi.org/10.1016/0300-9629(86)90269-0)
- Мохова Е.Н. Дыхание митохондрий в тканевых препаратах. Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. Москва, РФ: Наука; 1978.
Mokhova EN. Mitochondrial respiration in tissue preparations. Regulation of energy metabolism and the physiological state of the body. Moscow, RF: Nauka; 1978. (In Russ.).
- Martin K, Potten CS, Roberts SA, Kirkwood TB. Altered stem cell regeneration in irradiated intestinal crypts of senescent mice. *J Cell Sci*. 1998 Aug;111(16):2297-2303.
DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.111.16.2297>
- Potten CS, Owen G, Roberts SA. The temporal and spatial changes in cell proliferation within the irradiated crypts of the murine small intestine. *Int J Radiat Biol*. 1990 Jan;57(1):185-199.
DOI: <https://doi.org/10.1080/095533009014550431>
- Lindsay KJ, Coates PJ, Lorimore SA, Wright EG. The genetic basis of tissue responses to ionizing radiation. *Br J Radiol*. 2007 Sep;80(1):2-6.
DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/60507340>
- Potten CS, Wilson JW, Booth C. Regulation and significance of apoptosis in the stem cells of the gastrointestinal epithelium. *Stem Cells*. 1997;15(2):82-93.
DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.150082>

Информация об авторе / Information about author

Мышкова Надежда Сергеевна, преподаватель кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2713-9438>
e-mail: jasjan@mail.ru

Nadeja S. Myshkavets, Lecturer at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2713-9438>
e-mail: jasjan@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Мышковац Надежда Сергеевна
e-mail: jasjan@mail.ru

Nadeja S. Myshkavets
e-mail: jasjan@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 19.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 07.04.2023

Принята к публикации / Revised 30.05.2023



Влияние ацетаминофена на структурно-функциональное состояние толстого кишечника и кишечной микрофлоры

И. В. Николаева, В. М. Шейбак, О. Б. Островская, С. А. Островцова

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить состояние микробно-тканевого комплекса толстого кишечника при поступлении в организм животных гепатоксических концентраций ацетаминофена.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 24 белых беспородных крысах массой тела 180–220 г, которые были разделены на три группы. Контрольная группа получала энтерально 2 % раствор крахмала; первой опытной группе пятикратно, через день вводили ацетаминофен в растворе крахмала в дозе 1500 мг/кг массы тела; второй опытной группе таким же способом вводили ацетаминофен в дозе 2500 мг/кг массы тела. В предварительно замороженных при –70 °С образцах микробно-тканевого комплекса (МТК) толстого отдела кишечника методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли свободные аминокислоты и их азотсодержащие метаболиты. Для микробиологического исследования выделенный в асептических условиях МТК немедленно отправлялся в микробиологическую лабораторию для определения содержания основных представителей кишечной микрофлоры. Образцы стенки восходящей части ободочной кишки подвергались гистологическому и электронно-микроскопическому исследованию. Гепатотоксическое действие ацетаминофена оценивали путем определения активности ферментов и содержания общего билирубина в плазме крови.

Результаты. Энтеральное введение крысам гепатотоксических количеств ацетаминофена повышает концентрации свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника. Одновременно существенно увеличиваются концентрации незаменимых аминокислот. Показаны морфологические изменения в клетках эпителия толстого кишечника и структуры митохондрий.

Заключение. Токсические дозы ацетаминофена оказывают существенное влияние на показатели микробно-тканевого комплекса толстого кишечника. Имеет место изменение биохимических параметров аминокислотного обмена: повышение уровней заменимых аминокислот и изменения со стороны колоноцитов (размер и форма митохондрий, высота щеточной каемки, объем бокаловидных клеток), что указывает на снижение возможности клеток использовать аминокислоты для поддержки функционирования цикла Кребса. Это подтверждают и существенно повышенные концентрации незаменимых аминокислот, которые используются, главным образом, для синтеза белков. Возникающий под влиянием ацетаминофена дисбиоз вносит дополнительный вклад в поражение толстого кишечника. Негативное влияние ацетаминофена подтверждается обнаруженными нами дозозависимыми изменениями со стороны микробно-тканевого комплекса.

Ключевые слова: ацетаминофен, свободные аминокислоты, азотсодержащие метаболиты, толстый кишечник, микробно-тканевой комплекс, печень, микрофлора

Вклад авторов. Николаева И.В.: проведение эксперимента, сбор материала, статистическая обработка полученных данных, анализ полученных данных, подготовка текста; Шейбак В.М.: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование; Островская О.Б.: подготовка препаратов и выполнение гистологического и электронно-микроскопического исследований; Островцова С.А.: анализ данных микробиологического исследования, литературных данных по теме статьи.

Благодарность. Благодарим сотрудников НИЛ НИЧ ГрГМУ: к.б.н., ведущего научного сотрудника Е.М. Дорошенко и к.б.н., старшего научного сотрудника В.Ю. Смирнова за техническую помощь в хроматографическом определении свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проводилось без финансовой поддержки.

Для цитирования: Николаева И.В., Шейбак В.М., Островская О.Б., Островцова С.А. Влияние ацетаминофена на структурно-функциональное состояние толстого кишечника и кишечной микрофлоры. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(2):78–87. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-11>

The effect of acetaminophen on the structural and functional state of the large intestine and intestinal microflora

Irina V. Nikolayeva, Vladimir M. Sheibak, Aksana B. Astrowskaja, Sviatlana A. Astrautsova

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To assess the condition of the microbial-tissue complex of the large intestine when hepatotoxic concentrations of acetaminophen are administered to the body of animals.

Materials and methods. The experiments were performed on 24 white outbred rats weighing 180–220 g, which were divided into three groups. The control group received 2% starch solution enterally, the first experimental group was enterally administered with acetaminophen in starch solution at a dose of 1500 mg per kilogram of body weight, five times a day with one day interval; and the second experimental group was administered with acetaminophen at a dose of 2500 mg per kilogram of body weight the same way. Free amino acids and their nitrogen-containing metabolites were determined by high-performance liquid chromatography in samples of the microbial-tissue complex (MTC) of the large intestine previously frozen at -70 °C. For microbiological study, the aseptically isolated MTC was immediately sent to a microbiological laboratory for identification of the content of the main representatives of the intestinal microflora. Samples of the wall of the ascending colon were subjected to histological and electron microscopic examination. The hepatotoxic effect of acetaminophen was evaluated by registering the activity of enzymes and the content of total bilirubin in blood plasma.

Results. Enteral administration of hepatotoxic amounts of acetaminophen to rats increases the concentrations of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in the microbial-tissue complex of the large intestine. At the same time, the concentrations of essential amino acids are significantly increased. Morphological changes in the cells of the epithelium of the large intestine and the structure of mitochondria have been shown.

Conclusions. Toxic doses of acetaminophen have a significant impact on the indicators of the microbial-tissue complex of the large intestine. There are changes in biochemical parameters of amino acid metabolism: increased levels of substitutable amino acids and changes in the colonocytes (size and shape of mitochondria, the height of the brush border, the volume of the goblet cells), indicating decreased ability of the cells to use amino acids to support the functioning of the Krebs cycle. This is also confirmed by significantly increased concentrations of essential amino acids, which are mainly used for protein synthesis. The dysbiosis caused by acetaminophen further contributes to the damage to the large intestine. The negative effect of acetaminophen is confirmed by the dose-dependent changes we found in the microbial-tissue complex.

Keywords: *acetaminophen, free amino acids, nitrogen-containing metabolites, large intestine, microbial tissue complex, liver, microflora*

Author contributions. Nikolayeva I.V.: conduction of the experiment, collection of the experimental material, statistical processing of the data obtained, analysis of the data obtained, writing; Sheibak V.M.: development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing the text; Astrowskaja A.B.: preparation of the samples and performing histological and electron microscopic studies; Astrautsova S.A.: analysis of microbiological research data and the data of literature on the topic of the paper.

Gratitudes. We thank the staff of the Research Laboratory of the Research Unit of the GrSMU: E.M. Doroshenko, Ph.D. (Biology), Leading Researcher and Senior Researcher, Ph.D. (Biology) V.Yu. Smirnov for technical assistance in the chromatographic analysis of the free amino acids in the microbial tissue complex of the large intestine.

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

Funding. Study was conducted without sponsorship.

For citation: Nikolayeva IV, Sheibak VM, Astrowskaja AB, Astrautsova SA. The effect of acetaminophen on the structural and functional state of the large intestine and intestinal microflora. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):78–87. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-11>

Введение

Ацетаминофен (англ. *N-acetyl-p-aminophenol*, APAP) является широко используемым анальгетиком-антипиретиком, включенным в список важнейших лекарственных средств, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения в качестве препаратов первой линии при легкой

или умеренной боли. Длительное время считалось, что данный препарат лишен побочных реакций, характерных для других нестероидных противовоспалительных средств, а его анальгезирующее действие сопоставимо с эффектом аспирина [1].

Как правило, при использовании в терапевтических дозах: 1–2 г/сут ацетаминофен не вызывает серьезных побочных реакций, быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, через 20–30 минут достигает максимальной концентрации в крови и метаболизируется в печени в неактивные формы. Подавляющая часть полученной дозы препарата взаимодействует с глюкуроновой кислотой, образуя неактивный глюкуронид либо, связываясь с серной кислотой в процессе сульфатирования, переводится в сульфат. Образовавшиеся в результате этих процессов неактивные производные выводятся из организма с желчью и мочой. Оставшаяся часть препарата детоксицируется изоферментами цитохрома P450 CYP-2E1 и CYP-3A4 (англ. *cytochrome P450 2E1* и *cytochrome P450 3A4*) до N-ацетил-p-бензохинонимина (англ. *N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI*) — токсичного побочного продукта, который выводится из организма путем конъюгации с печеночным глутатионом (англ. *reduced glutathione, GSH*) [2, 3]. Однако прием высоких доз препарата (значительно выше 4 г/сут) нарушает процессы его детоксификации, приводит к дефициту глутатиона, вследствие чего реактивный метаболит NAPQI накапливается в гепатоцитах, где связывается с нуклеофильными группами печеночных белков, что приводит в итоге к митохондриальной дисфункции и, как следствие, к некрозу ткани печени и развитию острой печеночной недостаточности [4]. Таким образом, гепатотоксическое действие APAP непосредственно связано не с самим препаратом, а с его нестабильным высокоактивным метаболитом и усугубляется в случае истощения запасов глутатиона в печени [5].

Медикаментозное повреждение печени, вызванное передозировкой либо злоупотреблением ацетаминофеном, является основной причиной острой печеночной недостаточности. Отмечается, что прием максимальной дозы препарата даже в течение пяти дней у здоровых взрослых пациентов существенно повышает уровень сывороточных трансаминаз [4]. Помимо печени основными органами, участвующими в метаболизме ацетаминофена, являются кишечник и почки [6]. Например, ряд исследований, выполненных с использованием лабораторных моделей, в которых воспроизводятся патологические изменения в тканях кишечника, индуцированные действием токсических доз APAP, позволил выявить у лабораторного животного нарушения целостности структуры кишечника, сопровождающиеся повышением его проницаемости [7]. Отмечается также, что в печени при этом наблюдаются как процессы апоптоза, так и массивного некроза, которые происходят независимо друг от друга и

отделены временным интервалом от патологических процессов в кишечнике.

Между колониями микроорганизмов и подлежащими структурами (продуцируемыми ими экзополисахаридами, слизию, гликокаликсом, эпителиальными клетками и клетками стромы слизистой оболочки) имеется тесная структурная и функциональная взаимосвязь, которая позволяет объединить их в единый морфо-функциональный элемент — микробно-тканевый комплекс кишечника, играющий ключевую роль в реализации механизмов адаптации и гомеостаза [8–9]. Помимо микробиома кишечника важная составляющая микробно-тканевого комплекса принадлежит основным клеткам — энтероцитам. Их структурные и биохимические параметры будут оказывать воздействие как на гомеостатические параметры всего организма, так и на состав комменсальной микрофлоры. Нарушения функционального состояния кишечника, сопутствующие интоксикации ацетаминофеном, могут играть критическую роль в развитии поражения печени. Такая опосредованная гепатотоксичность может быть вызвана несбалансированным гомеостазом микрофлоры кишечника, повреждением кишечного барьера и активацией процессов воспаления [5, 10]. Токсичные продукты микробного происхождения, попадая из кишечника в печень, распознаются толл-подобными рецепторами (TLR), что, как следствие, может индуцировать воспалительную реакцию, сопровождающуюся прямой гибелью или хроническим повреждением гепатоцитов [10].

Цель исследования

Оценить состояние микробно-тканевого комплекса толстого кишечника при поступлении в организм животных гепатотоксических концентраций ацетаминофена.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 24 белых беспородных крысах массой тела 180–220 г, которые были разделены на три группы по 8 особей в каждой. Контрольная группа получала энтерально 2 % раствор крахмала; первой опытной группе пятикратно, через день вводили ацетаминофен в растворе крахмала в дозе 1500 мг/кг массы тела; второй опытной группе таким же способом вводили ацетаминофен в дозе 2500 мг/кг массы тела. Все опыты проведены с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. В предварительно замороженных

при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ образцах МТК толстого отдела кишечника методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли свободные аминокислоты и их азотсодержащие метаболиты. Все определения проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработку данных — с помощью программы Agilent ChemStation A10.01.

Для микробиологического исследования выделенный в асептических условиях образец немедленно отправлялся в микробиологическую лабораторию для определения содержания основных представителей кишечной микрофлоры. Для комплексного изучения аэробной и анаэробной микрофлоры по 0,1 мл из каждого разведения засеивали на питательные среды (трехкратно). В работе использованы эндо-агар (Fluka) — для бактерий группы кишечной палочки (БГКП) с нормальной ферментативной активностью и условно-патогенных лактозанегативных энтеробактерий, пластинчатый МПА (*Conda pronadisa*) — для определения аэробной флоры, Рагоза-агар (Fluka) — для лактобактерий, RCM (OXOID) — для общего числа анаэробов, в том числе молочнокислых (бифидобактерии); высокий столбик сахарного МПА — для спорообразующих анаэробов (клостридии) и оценки уровня микрофлоры с выраженным газообразованием. Посевы культивировали в течение 24–72 ч при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, выделенные микроорганизмы идентифицировали по культуральным, морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам. Подсчет каждой группы микроорганизмов в 1 грамме фекалий проводили по формуле:

$$M = N \times 10^n + 1,$$

где M — число микроорганизмов в 1 грамме,

N — количество колоний, выросших на поверхности пластинчатого агара и в глубине высокого столбика,

n — степень разведения материала.

Окончательный результат количественного содержания бактерий в грамме образца выражали как \lg КОЕ/г. Среднее значение, полученное из образцов, взятого от одного животного, использовали для расчета статистических показателей в группе.

Образцы стенки восходящей части ободочной кишки подвергались гистологическому и электронно-микроскопическому исследованию. Для выявления гистохимических изменений в стенке толстого кишечника срезы толщиной 10 мкм окрашивали по Шабдашу (для обнаружения нейтральных мукополисахаридов) и альциановым синим 2,5 % (для обнаружения сиа-

лomuцина). Для электронно-микроскопического исследования ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Germany), контрастировали 2 % раствором уранилацетата и цитратом свинца по E.S. Reynolds [10]. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Japan). Для получения снимков использовали комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Japan) и программы iTEM (Version 5.0 (Build 1224); SerialNumber A3766900-7E852FAB).

Гепатотоксическое действие ацетаминофена оценивали путем определения активности ферментов, содержания общего билирубина, белка глюкозы и триглицеридов в плазме крови.

Полученные результаты анализировали с использованием параметрической статистики (t-критерий Стьюдента, программа «Statistica», 10.0 для Windows). Статистически значимыми считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гепатотоксичность введенных доз ацетаминофена (1,5 и 2,5 г/кг массы тела) подтверждалась повышением активности аланинаминотрансферазы (на 68 и 89 % соответственно в сравнении с контрольной группой) и количества общего билирубина (в 1,7 раза) на фоне снижения концентрации общего белка (на 7 %). У животных, получавших более высокую дозу ацетаминофена, отмечено повышение активности лактатдегидрогеназы (на 24 %) и количества триглицеридов (на 71 %) при одновременном снижении концентрации глюкозы (на 14 %).

Введение ацетаминофена приводило к снижению в муциновом слое численности молочнокислых бактерий: бифидобактерий (на 10 %), лактобактерий (на 5–6 %) — на фоне повышенного содержания аэробных микроорганизмов (на 35 %) в основном за счет БГКП: со сниженной ферментативной активностью (на 27 и 50 % — в первой и второй опытных группах), с нормальной ферментативной активностью (на 12 и 25 % соответственно). У 100 % животных регистрировали наличие *Proteus vulgaris* в концентрациях 10^7 КОЕ/г, при введении более высокой дозы (2,5 г/кг) — в количестве 10^8 КОЕ/г, тогда как в контрольной группе данные микроорганизмы были выявлены только у 14 % в концентрации ниже 10^5 КОЕ/г. Помимо количественных выявлены также качественные изменения микробиоценоза — изменялись соотношения между основными популяциями микроорганизмов: анаэробы/аэробы (на 29 и 23 % по отношению к контрольной и первой опытной группе). Титр газообразующих

микроорганизмов (кlostридии, бактериоиды, эшерихии, протеи) также возрастает (10^7 и 10^8 соответственно относительно контрольных 10^6) (таблица 1).

Таблица 1. Изменения пристеночной микрофлоры толстого кишечника крыс при внутрижелудочном введении ацетаминофена

Table 1. Changes in the wall microflora of the large intestine of rats with intragastric administration of acetaminophen

Исследуемый показатель	Содержание живых бактерий в микробно-тканевом комплексе, lgКОЕ/г, (M ± m)		
	контроль	ацетаминофен 1,5 г/кг	ацетаминофен 2,5 г/кг
Общее микробное число	10,9 ± 0,24	11,0 ± 0,37	10,6 ± 0,24
Бифидобактерии (по наличию в мазке из соответствующего разведения)	9,8 ± 0,18	8,8 ± 0,24*	9,1 ± 0,37
Лактобактерии	9,4 ± 0,04	8,9 ± 0,17*	8,8 ± 0,12*#
Общее количество спорообразующих анаэробов (кlostридии)	9,1 ± 0,14	9,1 ± 0,16	10,0 ± 0,19*#
Общее число аэробов	7,7 ± 0,14	8,4 ± 0,35*	10,4 ± 0,19*#
БГКП (лактозапозитивные)	6,9 ± 0,29	7,7 ± 0,10*	8,6 ± 0,26*#
БГКП (лактозанегативные)	5,5 ± 0,53	7,0 ± 0,30*	#8,2 ± 0,34*
Соотношение анаэробы/аэробы	1,4 ± 0,03	1,3 ± 0,08	1,0 ± 0,02*#
Соотношение анаэробы/бифидобактерии	1,1 ± 0,02	1,2 ± 0,01*	1,2 ± 0,03*
Титр газообразующих микроорганизмов	10^6 у 43 % животных	10^{7*} у 67 % животных	10^{8*} у 100 % животных
Титр <i>Proteus vulgaris</i>	10^5 у 14 % животных	10^{8*} у 100 % животных	10^{8*} у 100 % животных

* Статистически значимые различия относительно контрольных значений.

Статистически значимые различия в сравнении с первой опытной группой животных ($p < 0,05$).

Гистологический анализ препаратов восходящего отдела ободочной кишки показал, что в контрольной и в опытных группах не наблюдалось существенных изменений в собственно слизистой оболочке, кровеносных сосудах и мышечном слое стенки толстой кишки. Основные изменения после введения ацетаминофена были связаны с нарушением слизеобразующей функции слизистой, что выражалось в уменьшении числа и наполненности бокаловидных клеток крипт. Наполненность бокаловидных клеток содержимым и толщина слоя слизи на поверхности крипт (в ШИК-реакции) составили в контрольной группе 50–60 %, а в первой и второй опытных группах — 40–45 % и 25–30 % соответственно) (рисунок 1).

Содержание сиаломуцинов в бокаловидных клетках снижалось по сравнению с контрольной группой (рисунок 2). При этом в кишечнике животных из опытных групп не регистрировалось существенных различий в наполненности и/или количестве бокаловидных клеток.

В контрольной группе животных, среди клеток однослойного эпителия слизистой оболочки восходящей ободочной толстой кишки, количественно преобладали столбчатые энте-

роциты, имеющие щеточную каемку, высота которой несколько уменьшалась в направлении от поверхностного эпителия к основанию крипт. В цитоплазме каемчатых энтероцитов выявлялись митохондрии (преимущественно овальной формы, часто удлинненные), развитый комплекс Гольджи (КГ), многочисленные профили гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГрЭР). Бокаловидные клетки были умеренно наполнены секреторными гранулами, средняя площадь бокаловидных клеток контрольной группы составляла $56,3 \pm 5,15$ мкм². Изредка встречались интраэпителиальные лимфоциты.

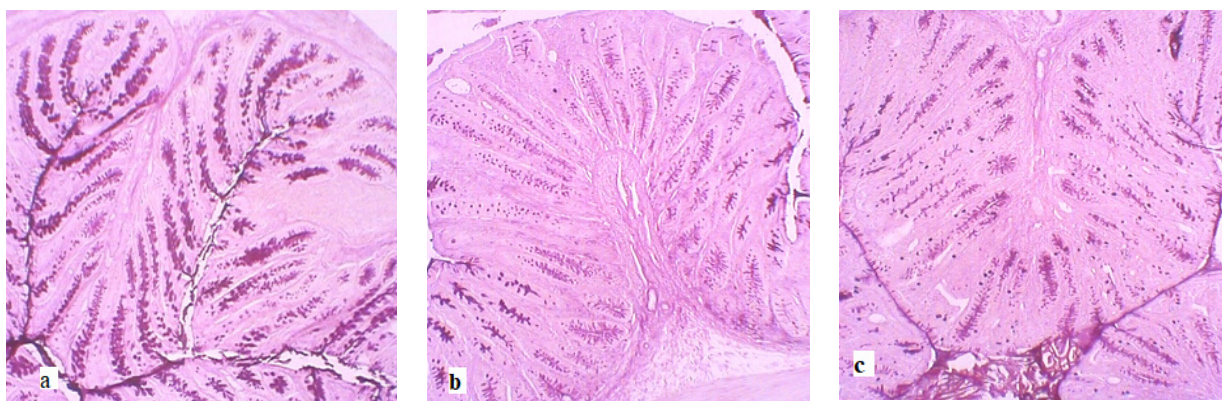


Рисунок 1. Содержание гликопротеинов в бокаловидных клетках крипт восходящей кишки крыс: a — контроль; b — ацетаминофен 1500 мг/кг; c — ацетаминофен 2500 мг/кг.

Окраска по Шабдашу. Увеличение: $\times 4$

Figure 1. The content of glycoproteins in the goblet cells of the crypts of the ascending intestine of rats a — control; b — acetaminophen 1500 mg/kg; c — acetaminophen 2500 mg/kg.

Shabadash coloring. Magn. $\times 4$

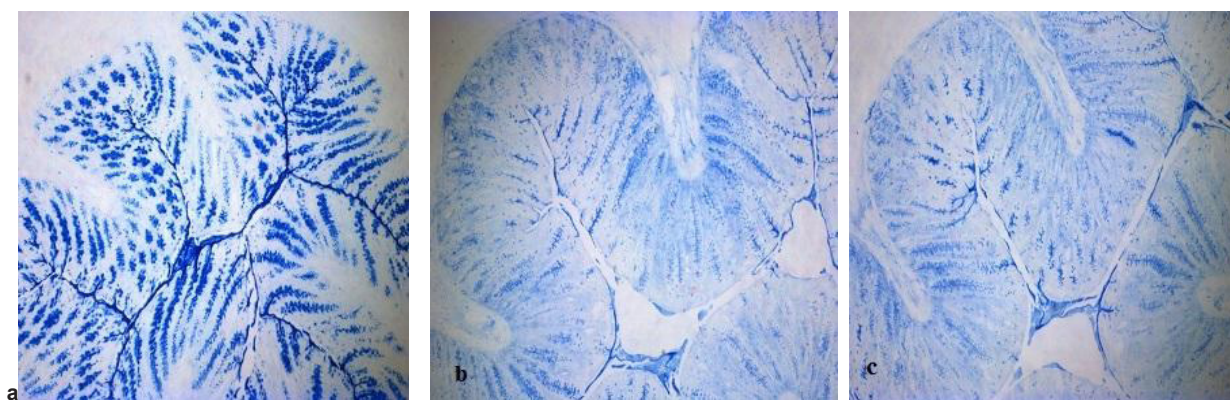


Рисунок 2. Содержание сиаломуцинов в структурах восходящей кишки крыс: a — контроль; b — ацетаминофен 1500 мг/кг; c — ацетаминофен 2500 мг/кг.

Окраска альциановым синим. Увеличение: $\times 4$

Figure 2. The content of sialomucins in the structures of the ascending intestine of rats

a — control; b — acetaminophen 1500 mg/kg; c — acetaminophen 2500 mg/kg. Stained with alcian blue, Magn. $\times 4$

У крыс, получавших ацетаминофен в дозах 1,5 и 2,5 г/кг массы тела, на отдельных непотяженных участках поверхностного эпителия наблюдалось снижение высоты, а также разрежение микроворсинок щеточной каемки столбчатых энтеритов. Количество ресничек на 1 мкм среза поверхности кишки в первой опытной группе было ниже контроля на 25 %, во второй — на 19 %. Высота микроворсинок щеточной каемки достоверно снижалась только при введении животным ацетаминофена в более высокой дозе относительно контрольной и первой опытной группы (на 25 %) (рисунок 3).

Отмечалось неравномерное наполнение секретом большинства бокаловидных клеток, средняя площадь бокаловидных клеток достоверно снижалась в опытных группах (на 53 и 37 % соответственно).

Повсеместно в единичных каемчатых энтероцитах крипт присутствовали крупные фагосомы, содержащие разрушенные митохондрии и электронно-плотный материал. Наблюдалась тенденция к увеличению среднего периметра митохондрий в обеих опытных группах (на 6 %). Средняя площадь сечения митохондрий не изменялась.

В эпителии толстого кишечника животных второй группы чаще, чем в контроле, встречались лимфоциты, а в соединительной ткани собственной пластинки отмечалось усиление инфильтрации плазмоцидами и лимфоцитами, встречались активированные макрофаги, содержащие множество лизосом и вторичных фагосом.

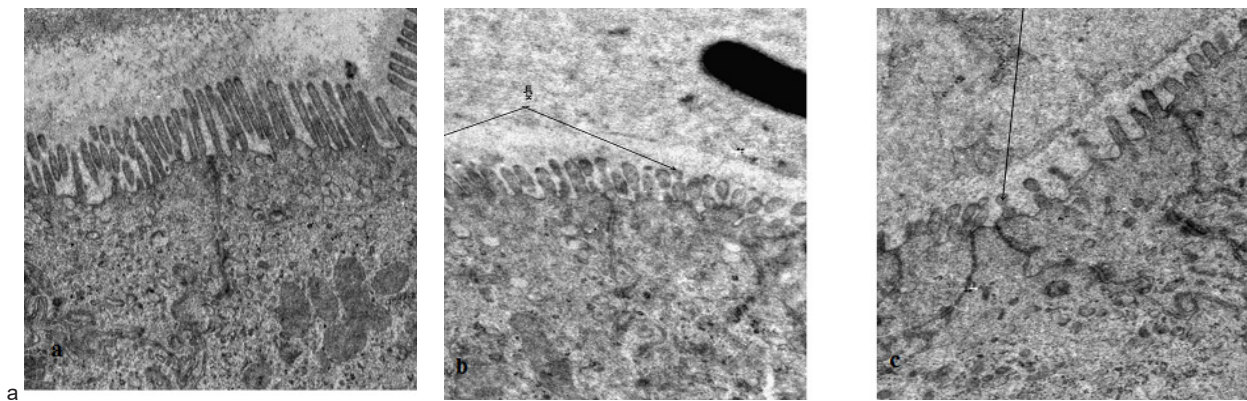


Рисунок 3. Электронные микрофотографии щеточной каемки (щ.к.) энтероцитов восходящего отдела ободочной кишки: а — контроль; б — ацетаминофен 1500 мг/кг; с — ацетаминофен 2500 мг/кг. Увеличение $\times 20000$
Figure 3. Electron micrographs of the brush border (b.k.) of enterocytes of the ascending colon: a — control; b — acetaminophen 1500 mg/kg; c — acetaminophen 2500 mg/kg. Magn. $\times 20000$

Одним из значимых компонентов метаболома микробно-тканевого комплекса являются концентрации свободных аминокислот и азотсодержащих соединений. Анализ фонда свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника показал, что внутрижелудочное введение ацетаминофена повышает суммарное количество аминокислот и азотсодержащих метаболитов (приблизительно в 1,5 раза) в обеих опытных группах. Различия в их содержании обусловлены более высокими концентрациями протеиногенных аминокислот (в 1,9 и 1,6 раза соответственно). Введение ацетаминофена в дозе 1,5 г/кг повышает суммарное количество заменимых (в 1,8 раза) и незаменимых (в 2,1 раза) аминокислот. Выше контрольных значений (в 2,3 раза) была сумма аминокислот с разветвленной углеродной цепью, при этом изолейцина — в 2,6 раза, валина и лейцина — в 2,2 раза (рисунок 4). Среди незаменимых аминокислот возросло количество треонина (в 2,5 раза), метионина (в 2,2 раза), тирозина и фенилаланина (в 1,9 раза), лизина (в 2,1 раза). Это указывает на невозможность энтероцитов утилизировать незаменимые аминокислоты, которые используются, главным образом, для синтеза белков.

Увеличение концентрации аргинина (в 2,3 раза) (рисунок 4) может оказывать воздействие на кишечный барьер за счет снижения трансэпителиальной проницаемости [12]. Колоноциты могут использовать L-аргинин в качестве предшественника для синтеза оксида азота (NO), а также для синтеза полиаминов через стадию образования L-орнитина и мочевины, а затем превращения L-орнитина в путресцин, спермидин и спермин. Таким образом, метаболизм аргинина в оксид азота и полиамины обеспечивает контроль клеточной пролиферации. При этом оксид азота является

сильным ингибитором орнитиндекарбоксилазы в эпителиальных клетках ободочной кишки [12, 13]. Повышение уровня аргинина свидетельствует о блокаде этих метаболических превращений. Накопление глюконеогенных аминокислот аланина (в 2,0 раза), глутамина (в 1,7 раза), глутамата (в 1,5 раза), глицина (в 1,6 раза) свидетельствует о нарушении энергетики эпителиоцитов кишечника [14].

Общее количество азотсодержащих производных аминокислот достоверно не изменилось, однако значимо увеличилось содержание орнитина (в 3,5 раза), 1-метилгистидина и α -аминомасляной кислоты (в 3,7 раза), цитруллина (в 1,9 раза), фосфоэтаноламина (в 1,7 раза), гидроксипролина (в 1,5 раза), таурина (в 1,3 раза). Отвлечение метаболизма аминокислот на путь катаболизма и обеспечения клеток биологически значимыми соединениями снижает возможности биосинтеза белка и, вероятно, тормозит процессы пролиферации. Ниже, чем в контроле, регистрировалась концентрация цистеиновой кислоты (на 54 %), что, вероятно, обусловлено ее быстрым метаболизмом в другие серосодержащие соединения.

У крыс, получавших более высокую дозу ацетаминофена (2,5 г/кг), сохранялись наблюдаемые в предыдущей группе основные сдвиги аминокислотного фонда в микробно-тканевом комплексе. Однако в сравнении с первой опытной группой выше было содержание триптофана (в 1,5 раза), лизина (в 1,8 раза), последний в большом количестве синтезируется микробиотой и обеспечивает от 10 до 100 % суточной потребности в лизине [15]. Клетки кишечника в существенных количествах метаболизируют триптофан пищи в кинуренин и его производные: 5-гидрокситриптофан (серотонин) и триптамин, а накопление свободной аминокислоты может указывать на относительный дефицит ферментативных мощностей [16].

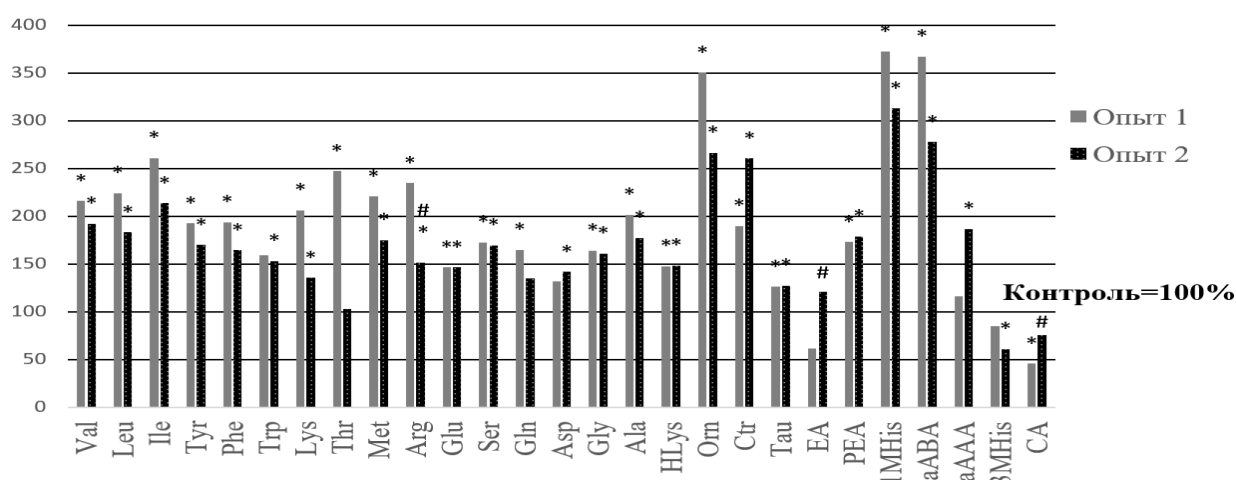


Рисунок 4. Изменения концентраций свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника крыс при введении ацетаминофена относительно контрольных значений (контроль 100 %). Приведены только статистически значимые различия:

* — статистически значимые различия относительно контрольных значений;

— статистически значимые различия в сравнении с первой опытной группой животных ($p < 0,05$)

Figure 4. Changes in the concentrations of essential amino acids and nitrogen-containing metabolites in the microbial-tissue complex of the large intestine of rats with the introduction of acetaminophen, relative to control values (100% control).

Only statistically significant differences are shown.

Note: * — statistically significant differences relative to control values;

— statistically significant differences compared with the first experimental group of animals ($p < 0.05$)

Среди заменимых аминокислот увеличивались уровни аспартата и глутамата (в 1,4 и 1,5 раза соответственно), глицина, серина и аланина (в 1,6, 1,7 и 1,8 раза). Количество аргинина в сравнении с контрольными значениями было выше в 1,5 раза, однако по отношению к первой опытной группе снижалось (на 36 %). Избыток данных аминокислот в микробно-тканевом комплексе привело к повышению индекса заменимые/незаменимые аминокислоты (на 20 %), что, вероятно, также указывает на их недостаточную утилизацию в реакциях образования структурных и секреторных компонентов — клеток и муцина.

Анализ азотсодержащих производных и метаболитов в сравнении с контрольной группой показал увеличение суммы азотсодержащих метаболитов (в 1,3 раза) за счет повышения количества цистеиновой кислоты и этаноламина (в 1,7 и 1,9 раза соответственно), 1-метилгистидина (в 3,1 раза), α -аминомасляной кислоты (в 2,8 раза), α -аминоадипиновой кислоты (в 2,8 раза), орнитина (в 2,7 раза), цитруллина (в 2,6 раза), гидроксипролина (в 1,5 раза), таурина (в 1,3 раза), что привело к снижению индекса протеиногенные аминокислоты/азотсодержащие производные (на 24 %).

Заключение

Энтеральное введение крысам гепатотоксических количеств ацетаминофена приводит к накоплению свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в микробно-тканевом

комплексе толстого кишечника. Высокие уровни заменимых аминокислот могут объясняться снижением функциональных возможностей митохондрий колоноцитов и неспособностью использовать эти аминокислоты не только как структурные единицы в синтезе белков и пептидов, но и как анаэробные субстраты в энергетическом обмене. Это предположение подтверждает и существенное повышение концентраций незаменимых аминокислот, которые используются, главным образом, для синтеза белков.

Оценка изменений микробной составляющей МТК толстого кишечника показала наличие выраженных количественных и качественных изменений пристеночного микробиоценоза. Выявлено снижение в муциновом слое численности анаэробных молочнокислых бактерий: бифидобактерий и лактобактерий — на фоне повышенного содержания аэробных условно-патогенных микроорганизмов, в основном за счет БГКП. У 100 % животных опытных групп регистрировалось повышение титра *Proteus vulgaris* и газообразующей флоры. Морфологические изменения, развивающиеся в клетках эпителия толстого кишечника, приводят, вероятно, к нарушению не только процессов абсорбции синтезируемых микроорганизмами нутриентов, но и снижают метаболические возможности самих клеток.

Снижение толщины муцинового слоя приводит к ослаблению анаэробного компонента, что способствует инвазии микроорганизмов и раз-

виту воспалительных процессов толстого кишечника. Показана дозозависимость изменений морфо-функциональной структуры толстого кишечника при поступлении в организм животных различных количеств ацетаминофена. Результаты этого исследования демонстрируют возмож-

ность использования изменений концентраций свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в качестве маркеров для лабораторной диагностики дисбиотических и воспалительных процессов в толстом кишечнике.

Список литературы / References

1. Sheehan WJ, Mauger DT, Paul Ian M, Moy JN, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Fitzpatrick AM, et al. Acetaminophen versus ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med N*. 2016;375(7):619-630. DOI: <https://doi.org/10.1056%2FNEJMoa1515990>
2. Van Rongen AA, Väilitalo PAJ, Peeters MYM, Boerma D, Huisman FW, Ramshorst B, et al. Morbidly obese patients exhibit increased CYP2E1-mediated oxidation of acetaminophen. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 5(7):833-847. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0357-0>
3. Jeong TB, Kim J-H, Kim SH, Lee S, Son SW, Lim Y, et al. Comparison of toxic responses to acetaminophen challenge in ICR mice originating from different sources. *Laboratory Animal Research*. 2019;35:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42826-019-0017-x>
4. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis*. 2013 Nov; 17(4):507-518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.002>
5. Gong S, Lan T, Zeng L, Luo H, Yang X, Li N, et al. Gut microbiota mediates diurnal variation of acetaminophen induced acute liver injury in mice. *J Hepatol*. 2018;69(1):51-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.024>
6. Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet. Genomics*. 2015 Aug;25(8):416-426. DOI: <https://doi.org/10.1097%2FFPC.000000000000150>
7. Chopyk DM, Stuart JD, Zimmerman MG, Wen J, Gumber S, Suthar MS, et al. Acetaminophen Intoxication Rapidly Induces Apoptosis of Intestinal Crypt Stem Cells and Enhances Intestinal Permeability. *Hepatol Commun*. 2019;3(11):1435-1449. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1406>
8. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Сак Е.И. Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;183(11):4-11. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-4-10>
- Grinevich VB, Kravchuk YuA, Sak EI. The evolution of the concept of the intestinal microbial-tissue complex. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2020;183(11):4-10. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-4-10>
9. Chen T, Li R, Chen P. Gut Microbiota and Chemical-Induced Acute Liver Injury. *Front Physiol*. 2021 May; 12:688780. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.688780>
10. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in microscopy. *J Cell Biol*. 1963 Apr 1; 17(1):208-212. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208>
11. Zhang S, Ren M, Zeng X, He P, Ma X, Qiao S. Leucine stimulates ASCT2 amino acid transporter expression in porcine jejunal epithelial cell line (IPEC-J2) through PI3K/Akt/mTOR and ERK signaling pathways. *Amino Acids*. 2015 Juli; 46(12):2633-2642. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-014-1809-9>
12. Zheng PYuB, He J, Yu J, Mao X, Luo Y, et al. Arginine metabolism and its protective effects on intestinal health and functions in weaned piglets under oxidative stress induced by diquat. *Br J Nutr*. 2017; 117:1495-1502. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0007114517001519>
13. Blachier F, Davila AM, Benamouzig R, Tome D. Channelling of arginine in NO and polyamine pathways in colonocytes and consequences. *Front Biosci*. (Landmark Ed). 2011 Jan; 16(4):1331-1343. DOI: <https://doi.org/10.2741/3792>
14. Duan J, Yin J, Wu M, Liao P, Deng D, Liu G, et al. Dietary glutamate supplementation ameliorates mycotoxin-induced abnormalities in the intestinal structure and expression of amino acid transporters in young pigs. *PLoS ONE*. 2014;9:e112357. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112357>
15. Etienne-Mesmin L, Chassaing B, Gewirtz AT. Tryptophan: A gut microbiota-derived metabolites regulating inflammation. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2017;8(1):7-9. DOI: <https://doi.org/10.4292%2Fwjgpt.v8.i1.7>
16. Liu WMiS, Ruan Z, Li J, Shu X, Yao K, et al. Dietary tryptophan enhanced the expression of tight junction protein ZO-1 in intestine. *J Food Sci*. 2017;82:562-567. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13603>
17. Шарапов И.Ю., Кварацхелия А.Г., Болгучева М.И., Коротких К.Н. Функциональная морфология бокаловидных клеток тонкой кишки при действии различных факторов. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2021;10(2):73-79. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-2-73-79>
- Sharapov IYu, Kvaratskheliya AG, Bolgucheva MI, Korotkikh KN. Functional Morphology of Goblet Cells of the Small Intestine under the Influence of Various Factors. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2021;10(2):73-79. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-2-73-79>

Информация об авторах / Information about the authors

Николаева Ирина Владимировна, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С. И. Гельберга, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5715-7963>

e-mail: nikolayeva_i@mail.ru

Шейбак Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С. И. Гельберга, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9192-8298>

e-mail: vsheibak@gmail.com

Irina V. Nikolayeva, Senior Lecturer at the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after S. I. Gelberg, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5715-7963>

e-mail: nikolayeva_i@mail.ru

Vladimir M. Sheibak, PhD (Medicine), Professor; Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after S. I. Gelberg, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9192-8298>

e-mail: vsheibak@gmail.com

Островская Оксана Борисовна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга; старший научный сотрудник группы морфологии с электронной микроскопией научно-исследовательской лаборатории, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3513-2014>

e-mail: astrowskaja@gmail.com

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7803-3991>

e-mail: sastrautsova23@gmail.com

Aksana B. Astrowskaja, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after S. I. Gelberg, Senior Researcher of the Morphology Group with Electronic Microscopy of the Research Laboratory, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3513-2014>

e-mail: astrowskaja@gmail.com

Sviatlana A. Astrautsova, PhD (Biology), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after S. I. Gelberg, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7803-3991>

e-mail: sastrautsova23@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Николаева Ирина Владимировна

e-mail: nikolayeva_i@mail.ru

Irina V. Nikolayeva

e-mail: nikolayeva_i@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 02.11.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 27.03.2023

Принята к публикации / Revised 30.05.2023

УДК 618.19+618.146]-006.6-07-036.22(476.2)
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-12>



Оценка реализации скрининговых программ по раннему выявлению рака молочной железы и рака шейки матки в Гомельской области

В. С. Волчек¹, Т. М. Шаршакова¹, В. Н. Беляковский¹, Д. М. Лось², Л. П. Зайцева²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

Резюме

Цель исследования. Провести комплексную оценку реализации скрининговых программ по раннему выявлению рака молочной железы и рака шейки матки в Гомельской области.

Материалы и методы. Всего проанализировано 7611 впервые выявленных в Гомельской области случаев рака молочной железы и 1370 случаев рака шейки матки за период 2012–2022 гг. (по данным Белорусского канцер-регистра). Проанализированы результаты обследования 105130 участников скрининговой программы по раннему выявлению рака молочной железы и 70258 участников скрининговой программы по раннему выявлению рака шейки матки.

Результаты. За период 2017–2022 гг. благодаря скринингу было выявлено 12 % случаев рака молочной железы от общего количества впервые выявленных злокачественных патологий молочной железы. С 2018 по 2022 г. доля впервые выявленных случаев рака шейки матки в рамках скрининговой программы увеличилась с 0,83 % до 2,61 %, это свидетельствует о том, что внедрение скрининговой программы способствует увеличению выявляемости предопухолевых состояний шейки матки.

Заключение. Программа скрининга рака молочной железы и рака шейки матки показала свою эффективность при выявлении новых случаев злокачественных новообразований данных локализаций. Важным результатом проведенного в Гомельской области скрининга является и тот факт, что наблюдаемый тренд к снижению выявляемости рака молочной железы и рака шейки матки в ранних стадиях не дает повода для оптимизма, так как это является свидетельством ухудшения структуры выявляемой патологии.

Ключевые слова: скрининг, рак молочной железы, рак шейки матки, злокачественные новообразования, заболеваемость, смертность

Вклад авторов: Волчек В.С., Шаршакова Т.М., Беляковский В.Н., Лось Д.М., Зайцева Л.П.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Волчек В.С., Шаршакова Т.М., Беляковский В.Н., Лось Д.М., Зайцева Л.П. Оценка реализации скрининговых программ по раннему выявлению рака молочной железы и рака шейки матки в Гомельской области. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):88–97. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-12>

Evaluation of the implementation of screening programs for early detection of breast and cervical cancer in the Gomel region

Vladislav S. Volchek¹, Tamara M. Sharshakova¹, Vasily N. Belyakovsky¹,
Dmitry M. Los², Larysa P. Zaitsava²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. Conduct a comprehensive assessment of the indicators of screening programs for early detection of breast and cervical cancer in the Gomel region.

Materials and methods. A total of 7,611 first-time detected cases of breast cancer and 1,370 cases of cervical cancer in the Gomel region were analyzed for the period 2012–2022 (according to Belarusian Cancer Registry). The results of examination of 105130 participants of the screening program for early detection of breast cancer and 70258 participants of the screening program for early detection of cervical cancer were analyzed.

Results. During the period 2017–2022, due to screening, 12% of cases of breast cancer were detected from the total number of newly diagnosed malignant breast pathologies. From 2018 to 2022, the proportion of newly detected cases of cervical cancer within the screening program increased from 0.83% to 2.61%, which indicates that the introduction of the screening program contributes to an increase in the detection of precancerous conditions of the cervix.

Conclusions. The screening program for breast cancer and cervical cancer has shown its effectiveness in detecting new cases of malignant neoplasms of these localizations. An important result of the screening conducted in the Gomel region is the fact that the observed trend towards a decrease in the detection of breast cancer and cervical cancer in the early stages does not give any cause for optimism, as this is evidence of a deterioration in the structure of the detected pathology.

Keywords: screening, breast cancer, cervical cancer, malignant neoplasms, morbidity, mortality

Author contributions. Volchek V.S., Sharshakova T.M., Belyakovsky V. N., Los' D. M., Zaitsava L. P.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. Study conducted without sponsorship.

For citation: Volchek VS, Sharshakova TM, Belyakovsky VN, Los' DM, Zaitsava LP. Evaluation of the implementation of screening programs for early detection of breast and cervical cancer in the Gomel region. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):88–97. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-12>

Введение

Скрининг злокачественных новообразований (ЗНО) является важным компонентом комплекса мероприятий по снижению смертности от них во всем мире [1]. Однако эффект от реализации ряда скрининговых программ, как правило, незначителен [2]. Также в научном сообществе появляются исследования, выявляющие экономическую нецелесообразность проведения скрининга некоторых ЗНО [3]. Тем не менее перспектива в развитии скрининга как метода ранней диагностики сохраняется, а инновационные технологии продолжают оцениваться на предмет их потенциала для разработки новых методов исследования [4, 5].

Скрининг рака молочной железы (РМЖ) в Республике Беларусь проводится путем выполнения рентгеновской маммографии один раз в два года женщинам в возрасте от 50 до 69 лет с отсутствием тяжелых соматических заболеваний, которым в случае выявления РМЖ возможно проведение радикального лечения [6, 7].

Начиная с 2022 г. в Республике Беларусь скрининг рака шейки матки (РШМ) проводится у женщин в возрасте от 30 до 60 лет путем выполнения тестирования на вирус папилломы человека (ВПЧ-тестирование) один раз в пять лет. Однако в Гомельской области планомерное внедрение скрининга РШМ началось еще в 2018 г. В рамках Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Републики Беларусь» на 2016–2020 гг. в Гомельской области скрининг РШМ был организован с использованием метода жидкостной цитологии (ЖЦ) путем создания тонкослойных монослойных препаратов из жидкой клеточной субстанции с окрашиванием по Папаниколу. С 2018 по 2021 г. в скрининге РШМ участвовали женщины в возрастной группе 19–49 лет [8, 9, 10].

Цель исследования

Оценить показатели реализации скрининговой программы по раннему выявлению рака молочной железы и рака шейки матки в Гомельской области.

Материалы и методы

В ходе исследования был проведен анализ динамики первичной заболеваемости и смертности от ЗНО в Гомельской области за 2012–2022 годы. Ретроспективный анализ первичной заболеваемости ЗНО был проведен по материалам Белорусского канцер-регистра (БКР), всего проанализировано 7611 впервые выявленных случаев РМЖ и 1370 случаев РШМ. Для проведения анализа количества участников скрининговых программ по раннему выявлению РМЖ и РШМ в Гомельской области использовались данные отчетов учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Проанализированы результаты обследования 105130 участников скрининговой программы по раннему

выявлению РМЖ и 70258 участников скрининговой программы по раннему выявлению РМЖ.

Проведена статистическая обработка данных, их систематизация, с наглядным представлением в форме графиков и таблиц, а также их количественным описанием посредством абсолютных значений и процентных отношений (программа IBM SPSS.20).

Оценка эпидемиологических показателей скрининговой программы по раннему выявлению РМЖ

За исследуемый период в Гомельской области впервые было выявлено 7611 случаев РМЖ, в том числе 512 случаев в рамках скрининговой программы (6,73 %). Больше всего впервые выявленных случаев РМЖ наблюдалось в возрастной группе 60–64 года (1171 случай заболевания — 15,39 %) (рисунок 1). При этом на возрастную группу 50–69 лет (целевая группа скрининга РМЖ) в 2012–2022 гг. приходился 4131 случай (54,3 % от общего количества впервые выявленных случаев РМЖ).

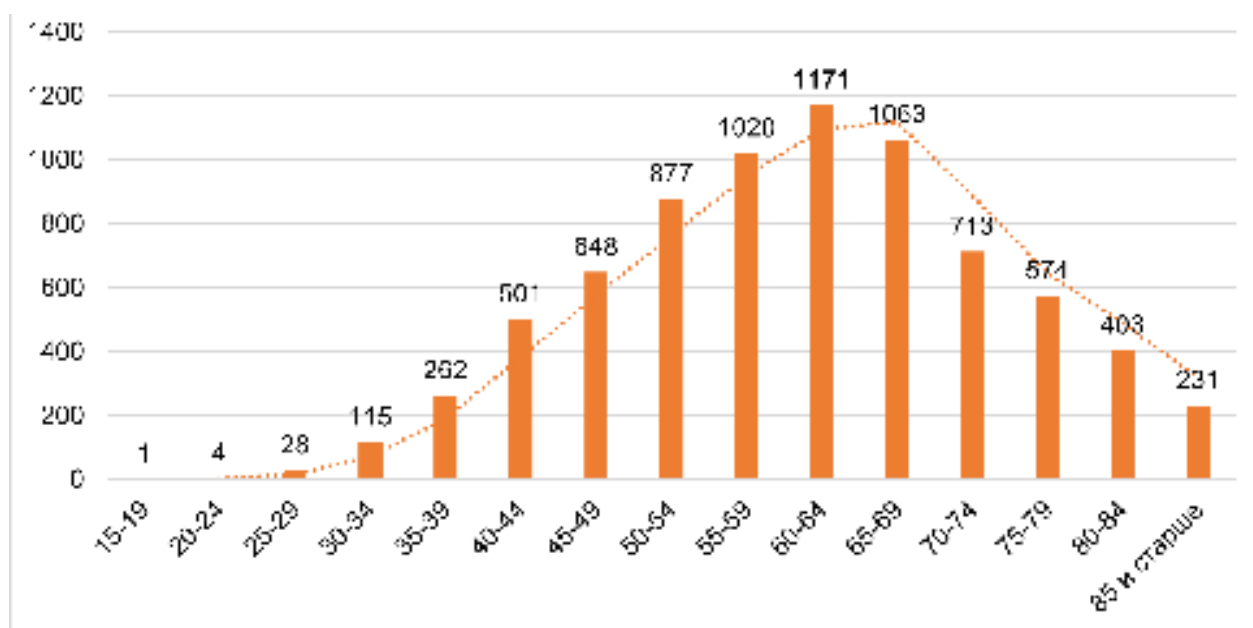


Рисунок 1. Распределение пациентов с РМЖ по возрастным группам за период с 2012 по 2022 г.
Figure 1. Distribution of breast cancer patients by age group from 2012 to 2022

Большая часть впервые выявленных случаев РМЖ (82,2 %) относилась к ранним стадиям (0, I и II). Максимальное количество впервые выявленных случаев РМЖ было зарегистрировано в 2018 г.: 786 случаев.

За исследуемый период наблюдается тренд к снижению выявляемости РМЖ во II стадии и увеличению выявляемости в III стадии (рисунок 2). Тем не менее, на II стадию приходилось около половины всех выявленных случаев РМЖ (48,4 %). При этом пик выявляемости РМЖ на II стадии приходился на 2017 г. (год внедрения скрининга РМЖ), на I стадии — на 2016 г. (51,8 и 36,5 % соответственно). Тенденция к увеличению выявляемости РМЖ в III стадии (с 11,2 % в 2012 г. до 17,1 % в 2022 г.) говорит об ухудшении структуры выявляемой патологии, т. е. об отсутствии видимого эффекта внедрения скрининга РМЖ.

Нужно отметить, что в 2022 г. количество женщин, прошедших скрининговую маммографию, увеличилось на 61,8 % (26010 женщин) по

сравнению с 2021 г. (16071 женщина). Обращает на себя внимание тот факт, что с внедрением скрининга РМЖ наблюдается резкое увеличение количества выявленных случаев заболевания в 2019 г. с последующей тенденцией к снижению как охвата населения скринингом РМЖ, так и количества выявленной патологии (таблица 1). Авторы исследования связывают это с тем, что большая часть ресурсов системы здравоохранения Республики Беларусь в период с 2020 по 2021 г. была задействована в комплексе мероприятий, направленных на борьбу с коронавирусной инфекцией COVID-19. Данный факт можно рассматривать как аргумент, свидетельствующий о необходимости восстановления и расширения охвата населения скринингом РМЖ с целью выявления заболевания на ранних стадиях.

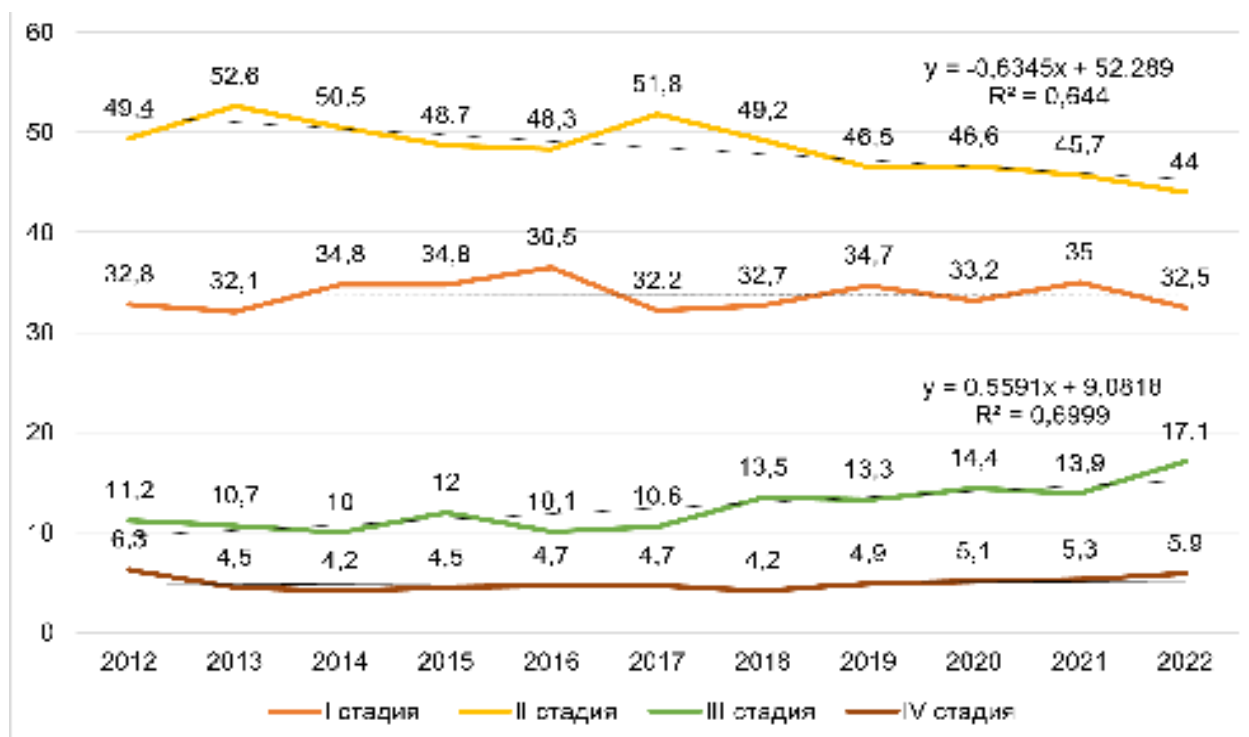


Рисунок 2. Распределение впервые выявленных случаев РМЖ в Гомельской области по стадиям (%) за период 2012–2022 гг.
Figure 2. Distribution of first-time detected cases of breast cancer in Gomel region by stage (2012–2022)

Таблица 1. Характеристика основных индикаторов скрининговой программы по раннему выявлению РМЖ в Гомельской области за 2017–2022 гг.

Table 1. Characteristics of the main indicators of the screening program for early detection of breast cancer in Gomel region in 2017–2022

Показатели	Год					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Прошли обследование, чел.	6494	14514	27988	14053	16071	26010
Выявлен РМЖ	41 (0,63 %)	72 (0,5 %)	160 (0,57 %)	63 (0,45 %)	96 (0,6 %)	97 (0,37 %)
0 стадия	—	—	—	1 (1,6 %)	—	1 (1 %)
I стадия	17 (41,5 %)	39 (54,2 %)	78 (48,8 %)	29 (46 %)	48 (50 %)	46 (47,4 %)
II стадия	22 (53,7 %)	24 (33,3 %)	68 (42,5 %)	27 (42,9 %)	37 (38,5 %)	41 (42,3 %)
III стадия	2 (4,9 %)	9 (12,5 %)	14 (8,8 %)	6 (9,5 %)	11 (11,5 %)	9 (9,3 %)

С момента внедрения скрининга РМЖ в Гомельской области было обследовано 105130 женщин. В 2022 г. выявлено 97 случаев РМЖ, наблюдается прирост количества впервые выявленных случаев РМЖ — 136,6 % в сравнении с 2017 г., когда был выявлен 41 случай. В 2019 г. зарегистрировано максимальное количество впервые выявленных случаев РМЖ в рамках скрининговой программы — 160, процент выявляемости составил 0,57 %. Однако в течение последних трех лет наблюдается снижение удель-

ного веса выявленных случаев РМЖ практически в два раза: так, в 2022 г. процент выявляемости РМЖ в рамках скрининговой программы в Гомельской области составил уже 0,37 %. Таким образом, отмечается тенденция к снижению количества впервые выявленных случаев РМЖ в рамках скрининговой программы. Удельный вес выявляемости опухолевых состояний молочной железы в рамках скрининговой программы в Гомельской области за 2017–2022 гг. представлен на рисунке 3.

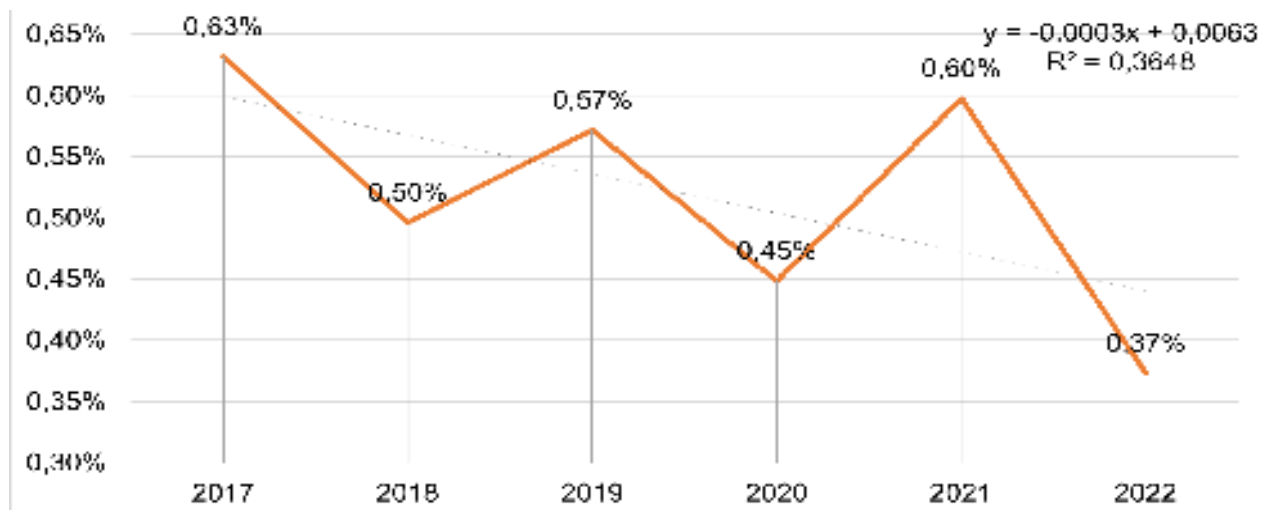


Рисунок 3. Удельный вес выявляемости опухолевых состояний молочной железы в рамках скрининговой программы в Гомельской области за 2017–2022 гг.

Figure 3. Specific weight of detectability of tumor conditions of the breast in the framework of the screening program in Gomel region for 2017-2022

Основным индикатором качества скрининговых программ является доля впервые выявленных заболеваний РМЖ в рамках скрининговых программ. В 2017 г. она составила 5,53 %,

в 2022 г. — 12,75 %. На рисунке 4 представлена динамика доли впервые выявленных случаев РМЖ в рамках скрининга с 2017 по 2022 г.

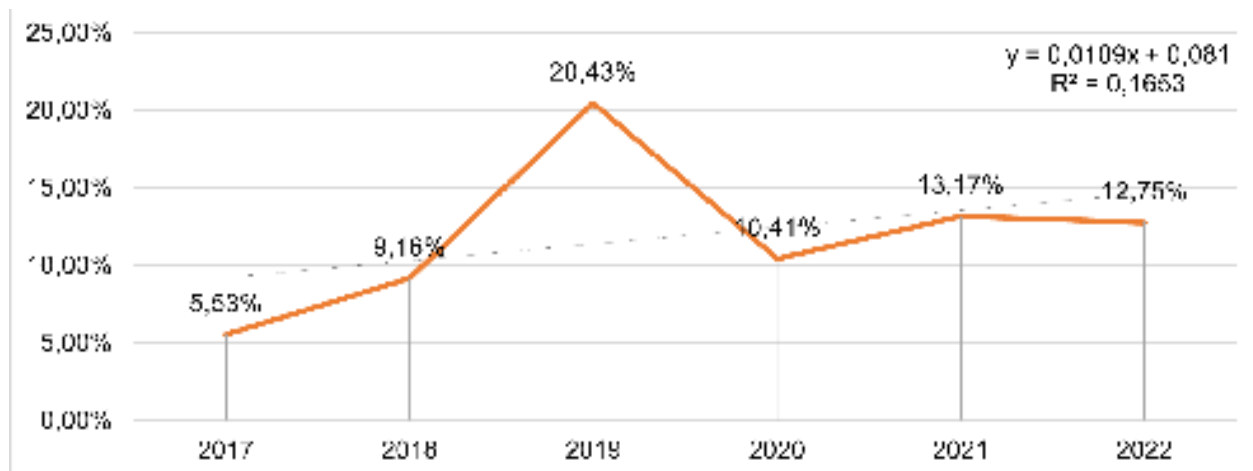


Рисунок 4. Доля впервые выявленных случаев РМЖ в рамках скрининга от общего числа впервые выявленных случаев РМЖ в Гомельской области за 2017–2022 гг.

Figure 4. Proportion of first-time screened cases of breast cancer from the total number of first-time screened cases of breast cancer in Gomel region for 2017-2022

За период 2017–2022 гг. в рамках скрининговой программы было выявлено 12 % случаев РМЖ от общего количества впервые выявленных случаев РМЖ в Гомельской области.

В структуре выявляемости РМЖ в рамках скрининга абсолютное большинство впервые выявленных случаев (91 %) приходится на ранние стадии (0, I, II) и данная тенденция сохраняется. Всего в структуре заболеваемости РМЖ на I ста-

дию приходится 33,8 %, на II — 48,4 %, на III — 12,5 % и на IV — 4,9 %.

Эпидемиологический анализ скрининговой программы по раннему выявлению РШМ в Гомельской области

За период с 2012 по 2022 г. в Гомельской области было зарегистрировано 1370 пациентов с впервые установленным диагнозом РШМ, в том

числе 18 новых случаев РШМ в рамках скрининга, что составило 1,31 %. Наибольшее количество новых случаев РШМ выявлено в возрастных группах 35–39 и 40–44 лет (156 (11,4 %) и 163

(11,9 %) случая заболевания соответственно). Распределение пациентов с РШМ по возрастным группам представлено на рисунке 5.

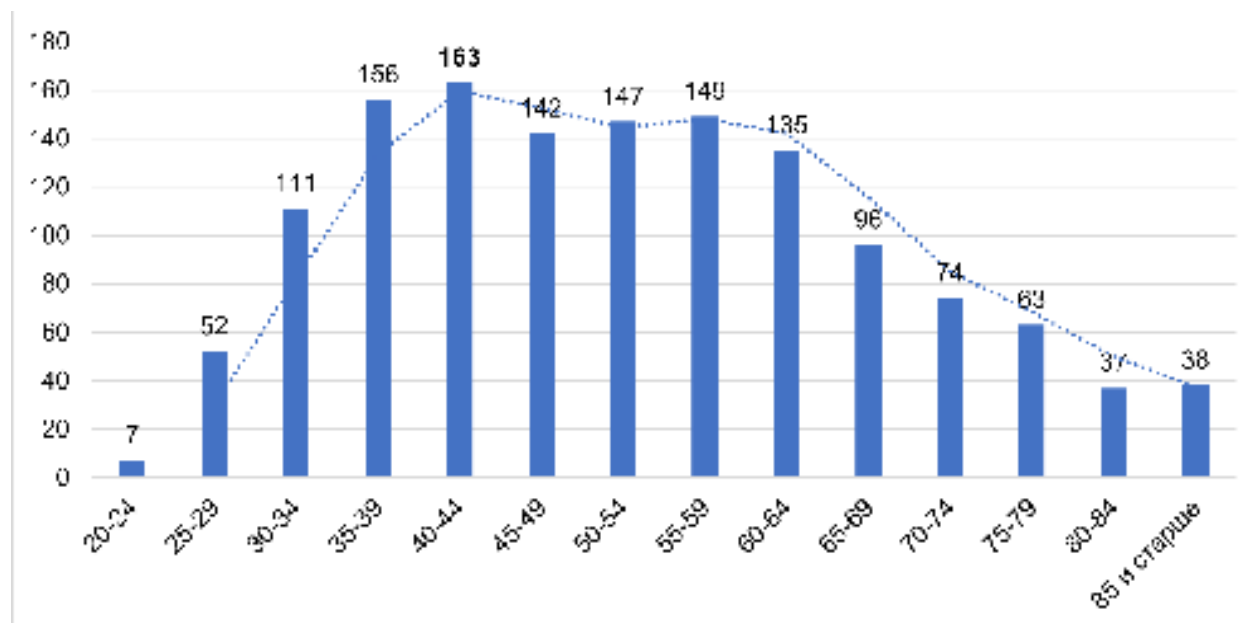


Рисунок 5. Распределение пациентов с РШМ по возрастным группам за период с 2012 по 2022 г.
Figure 5. Distribution of patients with cervical cancer by age group from 2012 to 2022

В Гомельской области за период с 2012 по 2022 г. выявлен 1051 случай РШМ на ранних стадиях, что составляет 76,72 % от общего количества впервые выявленных случаев РШМ. Максимальное количество впервые выявленных случаев РШМ зарегистрировано в 2013 г. — 145 случаев. Наблюдается тенденция к снижению заболеваемости РШМ, что может быть обусловлено повышением выявляемости предопухолевых заболеваний шейки матки в результате внедрения скрининга РШМ в 2017 г.

В возрастной группе 30–60 лет (целевая группа скрининга) было выявлено 1003 случая РШМ, что составляет 82,59 % от всех впервые

выявленных случаев РШМ за 2012–2022 гг. В структуре выявляемости 76,4 % случаев впервые выявленных РШМ приходятся на ранние стадии, однако тренд на снижение процентного соотношения выявления РШМ в I и II стадиях с постепенным увеличением III и IV стадий говорит об ухудшении структуры выявляемой патологии (рисунок 6).

В таблице 2 представлена характеристика основных индикаторов скрининговой программы по раннему выявлению РШМ методом ЖЦ в Гомельской области за 2018–2022 гг.

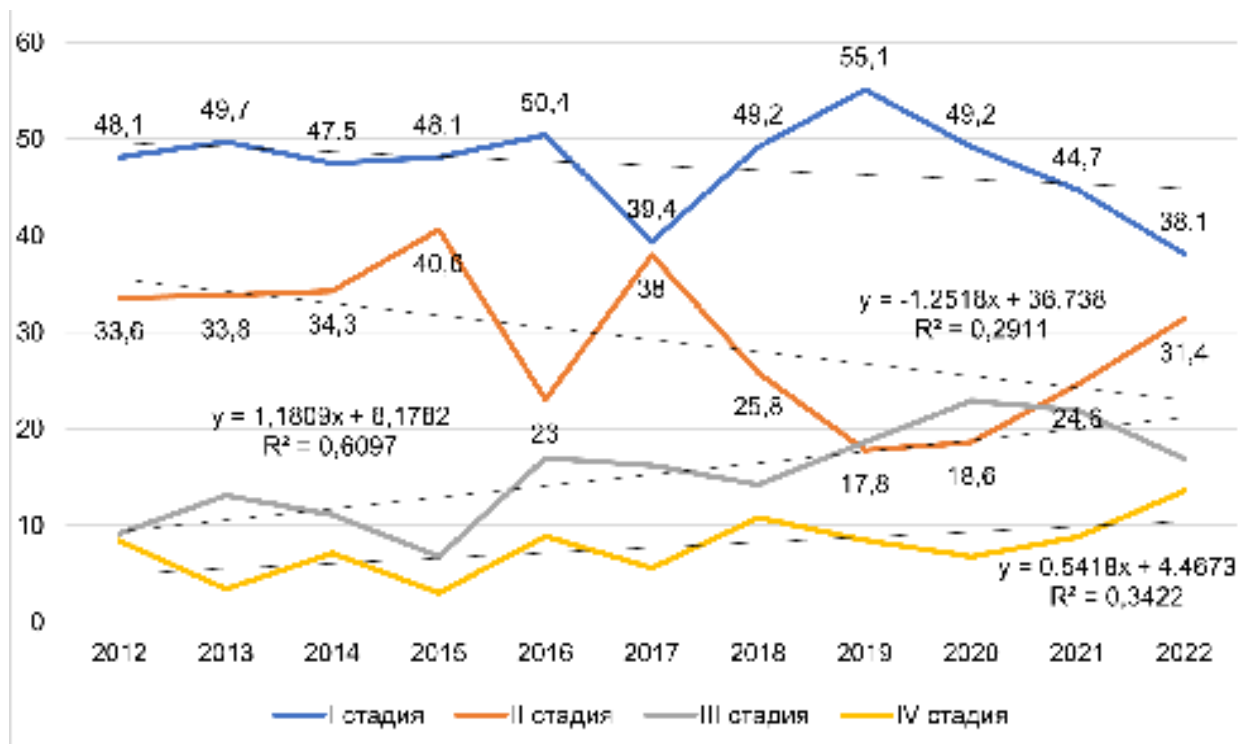


Рисунок 6. Распределение впервые выявленных случаев РШМ в Гомельской области по стадиям (%) за период 2012–2022 гг.
Figure 6. Distribution of newly detected cases of cervical cancer in the Gomel region by stage (2012–2022)

Таблица 2. Характеристика основных индикаторов скрининговой программы по раннему выявлению РШМ методом жидкостной цитологии в Гомельской области за 2018–2022 гг.

Table 2. Characteristics of the main indicators of the screening program for early detection of cancers by liquid cytology in Gomel region in 2018–2022

Показатели	Годы				
	2018	2019	2020	2021	2022
Прошли обследование, чел.	7804	19543	10937	22650	9324
ASC-US и ASC-H	43	61	76	120	62
LSIL (CIN I, ВПЧ)	51	84	90	141	76
HSIL (CIN II, CIN III, HSIL)	25	71	62	117	47
РШМ	1	5	3	6	3
AGC	1	8	2	5	1

Примечание. ASC — атипичные клетки плоского эпителия (ASC-US — неопределенного значения, нельзя исключить LSIL; ASC-H — нельзя исключить HSIL); LSIL — интраэпителиальное поражение плоского эпителия низкой степени (нерезко выраженные изменения клеток плоского эпителия, соответствующие низкой степени риска развития рака) — изменения, характерные для ВПЧ-инфекции и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I; HSIL — интраэпителиальное поражение плоского эпителия высокой степени (выраженные изменения клеток плоского эпителия, соответствующие высокой степени риска развития рака) — CIN 2, CIN 3, рак in situ (CIS); HSIL с признаками, подозрительными на инвазию; AGC — типичные железистые клетки, AIS — эндоцервикальная аденокарцинома in situ.

С 2018 по 2022 г. в Гомельской области в рамках программы скрининга на раннее выявление предопухолевых и опухолевых состояний шейки матки методом ЖЦ было обследовано 70258 женщин, выявлен 1161 случай патологий шейки матки, в том числе 18 новых случаев РШМ.

Однако при уменьшении количества выявленных в рамках скрининга случаев РШМ по сравнению с предыдущими годами наблюдается тенденция к увеличению удельного веса выявляемости предопухолевых и опухолевых состояний шейки матки (рисунок 7).

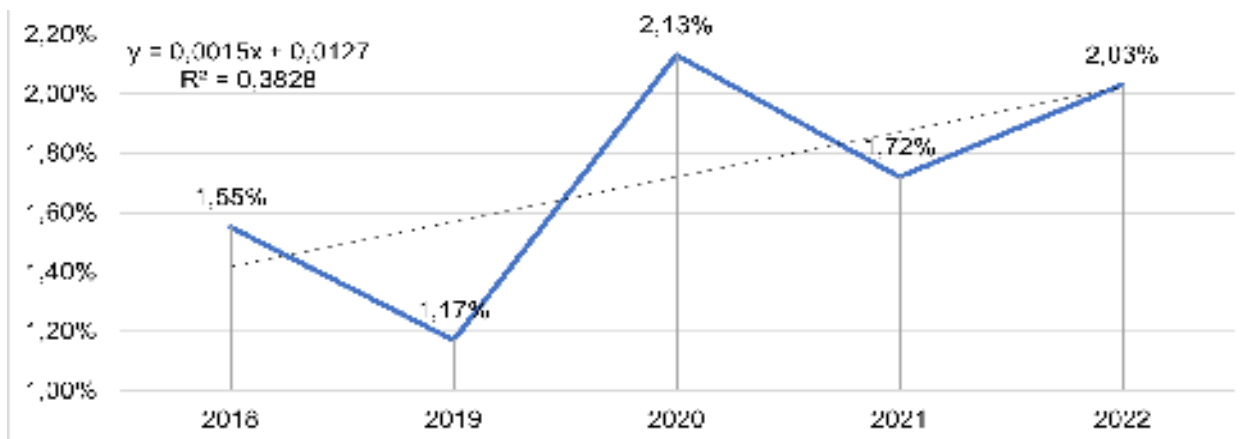


Рисунок 7. Удельный вес выявляемости предопухолевых и опухолевых состояний шейки матки в рамках скрининга в Гомельской области за 2018–2022 гг.

Figure 7. Specific weight of detectability of cervical pre-tumor and tumor states in the framework of screening in Gomel region for 2018–2022

В 2018 году доля впервые выявленных случаев РШМ в рамках скрининговой программы составила 0,83 %. Спустя 4 года — в 2022 г. доля

составляет 2,61 %. На рисунке 8 представлена динамика доли впервые выявленных случаев РШМ в рамках скрининга с 2018 по 2022 г.

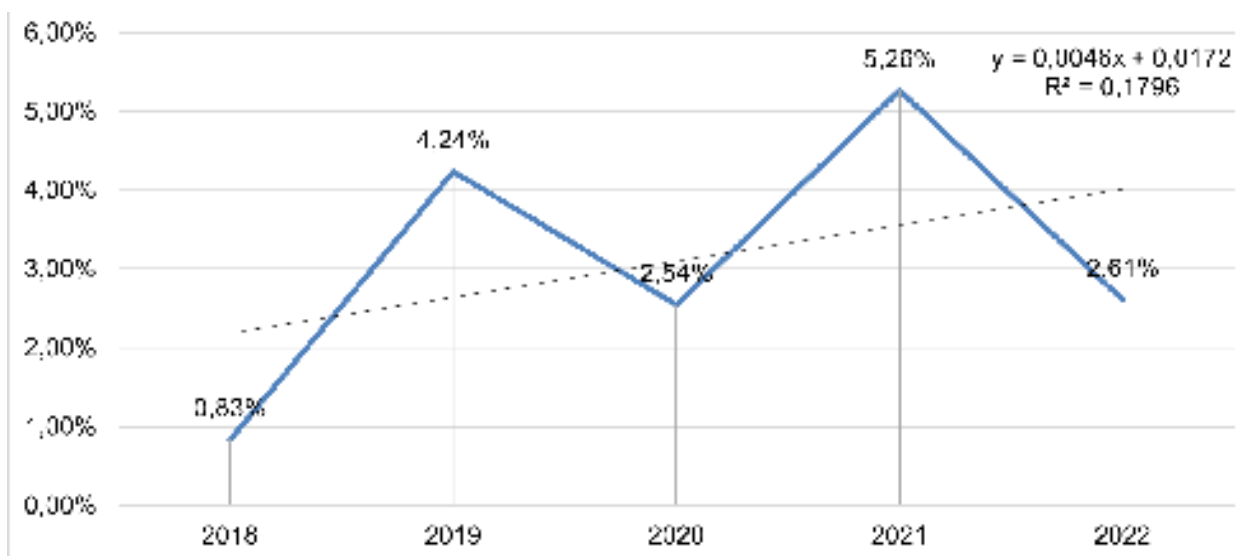


Рисунок 8. Доля впервые выявленных случаев РШМ в рамках скрининга от общего числа впервые выявленных случаев РШМ в Гомельской области за 2018–2022 гг.

Figure 8. Share of first-time detected cases of cervical cancer in the Gomel region from the total number of first-time detected cases of cervical cancer in the Gomel region for 2018–2022

Отмечается тенденция к увеличению удельного веса выявляемости предопухолевых состояний шейки матки. Кроме этого, отмечается тренд к увеличению доли впервые выявленных случаев РШМ в рамках скрининга от общего числа впервые выявленных случаев РШМ в Гомельской области за 2018–2022 гг.

Заключение

На основании проведенного анализа реализации скрининговой программы можно сделать следующие выводы:

1. Каждый 12-й из 100 впервые выявленных случаев РМЖ у женщин Гомельской области был обнаружен благодаря реализации скрининга РМЖ. С момента внедрения программы

скрининга более 100 тыс. женщин прошли маммографическое исследование молочных желез, что позволило выявить более 400 случаев РМЖ в ранних стадиях. Однако в последние три года (2020–2022 гг.) наблюдается тенденция к снижению количества впервые выявленных случаев РМЖ в рамках скрининговой программы.

2. По итогам реализации программы скрининга РШМ методом ЖЦ можно говорить о его недостаточной эффективности: у менее чем 2 % обследуемых женщин была обнаружена предраковая или неонкологическая патология шейки матки, у 0,03 % от общего количества женщин, прошедших скрининг, был обнаружен РШМ. Такое количество выявленных в рамках скрининга случаев РШМ не может внести значи-

мый вклад в улучшение структуры заболеваемости данным ЗНО.

3. В целом, при всех положительных результатах реализации в Гомельской области скрининговых программ по раннему выявлению РМЖ и РШМ по данным за исследуемый период наблюдается тренд к снижению их эффективности. Об этом свидетельствует ухудшение структуры выявляемой патологии, в частности, снижение процентного соотношения выявления РШМ в I и II стадиях с постепенным увеличением III и IV стадий. Для повышения эффективности реализации скрининговых программ необходимо увеличить охват населения данным скринингом, что влечет за собой и необходимость увеличения финансирования на эти цели.

Список литературы / References

1. Habbema D, de Kok I, Brown ML. Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: A tale of two countries. *Milbank Quarterly*. 2012;90(1):5-37.

DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2011.00652.x>

2. Garg V, Gu NY, Borrego ME, Raisch DW. A literature review of cost-effectiveness analyses of prostate-specific antigen test in prostate cancer screening. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13(3):327-342.

3. Shin S, Kim YH, Hwang JS, Lee YJ, Lee SM, Ahn J. Economic evaluation of prostate cancer screening test as a national cancer screening program in South Korea. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3383-3389.

4. Pisano ED, Gatsonis G, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *New Engl J Med*. 2005;353:1773-1783.

DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052911>

5. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *J Amer Med Assoc*. 2011;305(22):2295-2302.

DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.766>

6. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» [Электронный ресурс]: Постановление Мин. Здрав. Республики Беларусь, 6 июл. 2018 г., № 60 [дата обращения 2023 январь 1]. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833500p>

On Approval of the Clinical Protocol "Algorithms of Diagnosis and Treatment of Malignant Neoplasms". [Electronic resource]. Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation. Health. Republic of Belarus, July 6. 2018, No. 60. [date of access 2023 January 1]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833500p>

7. Об онкогенетическом консультировании [Электронный ресурс]: Приказ Мин. Здрав. Республики Беларусь, 27

дек. 2007 г., № 1018. [дата обращения 2023 январь 1]. Режим доступа: <https://belzakon.net/%D0%97%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE/%D0%9F%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%B7%D1%8B/2007/102706>

On oncogenetic counseling [Electronic resource]: Order of the Ministry of Health. Zdrav. Republic of Belarus, Dec. 27. 2007, № 1018. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://belzakon.net/%D0%97%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE/%D0%9F%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%B7%D1%8B/2007/102706>

8. Ronco G., Franceschi S. Cervical cancer screening: the transformational role of routine human papillomavirus testing. *Ann. Intern. Med*. 2018; 168:75-76.

DOI: <https://doi.org/10.7326/M17-2872>

9. Meijer C.J.L.M., Berkhof J., Castle P.E., et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009; 124 (3): 516-520.

DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.24010>

10. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 г. № 830 и от 27 февраля 2018 г. № 177 [Электронный ресурс]: Приказ Мин. здрав. Республики Беларусь, 30 нояб. 2021 г., № 1505 [дата обращения 2023 январь 1]. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2021-2/12-21/10-12/prikaz-1505.pdf>

On changing the orders of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated July 28, 2017 No. 830 and February 27, 2018 No. 177 [Electronic resource]: Order of Min. health Republic of Belarus, 30 Nov. 2021, No. 1505 [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2021-2/12-21/10-12/prikaz-1505.pdf>

Сведения об авторах / Information about authors

Волчек Владислав Станиславович, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>

e-mail: volvst@yandex.ru

Vladislav S. Volchek, Postgraduate student of the Department of Public Health and Healthcare with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>

e-mail: volvst@yandex.ru

Шаршакова Тамара Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Беляковский Василий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8784-0760>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Лось Дмитрий Михайлович, главный врач У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

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

e-mail: dimalos@list.ru

Зайцева Лариса Петровна, врач клинической лабораторной диагностики, 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

Tamara M. Sharshakova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Vasily N. Belyakovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Oncology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8784-0760>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Dmitry M. Los, Chief Physician of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

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

e-mail: dimalos@list.ru

Larysa P. Zaitsava, Clinical Laboratory Diagnostician, Head of the Centralized Cytological Laboratory of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

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

e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Волчек Владислав Станиславович

e-mail: volvst@yandex.ru

Vladislav S. Volchek

e-mail: volvst@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 08.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 27.03.2023

Принята к публикации / Revised 30.05.2023



Сравнительное исследование качества жизни медицинских работников Беларуси и Японии

Т. М. Шаршакова¹, Н. Хаясида², Д. Такаши³, А. В. Сачковская¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Отдел стратегических совместных исследований, Университет Нагасаки, г. Нагасаки, Япония

³Офис глобальных отношений, Университет Нагасаки, г. Нагасаки, Япония

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ качества жизни медицинских работников Беларуси и Японии, оценить сходство и различия, выявить культурные особенности и факторы, влияющие на качество жизни медицинских работников двух стран.

Материалы и методы. Исследование выполнялось на базе организаций здравоохранения г. Гомеля (Беларусь), где были опрошены 400 респондентов (врачей и медицинских сестер), и в университетских клиниках г. Нагасаки (Япония), где в опросе приняли участие 238 медицинских работников. Анкетирование проводилось с использованием валидированной русскоязычной и англоязычной версии краткого опросника ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF).

Результаты. Результаты исследования показали, что медицинские работники Японии менее удовлетворены своей трудоспособностью и способностью выполнять свои обязанности по сравнению с медицинскими работниками Беларуси (31,0 и 34,0 % респондентов в Японии и 68,9 и 62,2 % респондентов в Беларуси соответственно, $p < 0,001$). Около трети респондентов (31,6 % — в Беларуси, 38,0 % — в Японии) часто испытывают негативные эмоции (плохое настроение, тревогу, отчаяние, депрессию). Удовлетворены личными отношениями 79,0 % опрошенных респондентов Беларуси, в то время как в Японии этот показатель составил 49,3 % ($p < 0,001$). Среди медицинских работников Японии высок процент неудовлетворенности своей сексуальной жизнью (71,9 % по сравнению с 21,8 % опрошенных в Беларуси, $p < 0,001$). Поддержкой со стороны друзей удовлетворены 56,6 % медицинских работников Японии и 77,2 % медицинских работников Беларуси ($p < 0,001$). Показатели психологического здоровья и социальных отношений выше у респондентов, состоящих в браке. Заболеваемость медицинских работников обеих стран очень высока: от 20 до 30 % опрошенных отмечают наличие заболевания или проблемы со здоровьем.

Заключение. Оценка медицинскими работниками качества своей жизни во многом зависит от различного уклада жизни в двух странах, особенностей системы здравоохранения, общего уровня жизни населения и других факторов. Однако, как показал опрос, статистически эти различия в оценке качества жизни невелики.

Ключевые слова: медицинские работники, качество жизни, состояние здоровья, трудоспособность

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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке «Программа совместного использования сетевого типа /Исследовательского центра медицины радиационных катастроф на 2017 и 2018 годы».

Для цитирования: Шаршакова Т.М., Хаясида Н., Такаши Д., Сачковская А.В. Сравнительное исследование качества жизни медицинских работников Беларуси и Японии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):98–107. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-13>

Comparative study of the quality of life of medical workers in Belarus and Japan

Tamara M. Sharshakova¹, Naomi Hayashida², Jumpei Takahashi³,
Anastasiya V. Sachkouskaya¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Division of Strategic Collaborative Research, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

³Office of Global Relations, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

Abstract

Objective. The purpose of the study was to conduct a cross-cultural analysis of the quality of life of medical workers in Belarus and Japan, to assess the similarities and differences, to identify cultural characteristics and factors affecting the quality of life of medical workers of both countries.

Materials and methods. The study was conducted in medical organizations in Gomel, Belarus, where 400 respondents (doctors and nurses) were interviewed and in university clinics in Nagasaki (Japan), where 238 medical workers took part in the survey. The survey was conducted using a validated Russian and English versions of the WHO Brief Questionnaire for Quality of Life (WHOQOL-BREF).

Results. The results of the study showed that Japanese medical workers are less satisfied with their ability to work and the ability to perform their duties compared to Belarusian medical workers (31.0 and 34.0% of respondents in Japan and 68.9 and 62.2% of respondents in Belarus, respectively, $p < 0.001$). About a third of respondents (31.6% in Belarus, 38.0% in Japan) often experience negative emotions (bad mood, anxiety, despair, depression). 79.0% of respondents in Belarus are satisfied with their personal relationships, while in Japan this indicator was 49.3% ($p < 0.001$). The percentage of dissatisfaction with their sex life is high among Japanese medical workers (71.9% compared to 21.8% of respondents in Belarus, $p < 0.001$). 56.6% of Japanese medical workers and 77.2% of Belarusian medical workers are satisfied with the support from friends ($p < 0.001$). Indicators of psychological health and social relations are higher among respondents who are married. The incidence of medical workers in both countries is very high: from 20 to 30% of respondents report the presence of a disease or health problem.

Conclusion. Medical workers' assessment of their quality of life depends largely on the different ways of life in the two countries, the peculiarities of the health care system, the general standard of living of the population, and other factors. However, as the survey showed, statistically these differences in the assessment of the quality of life are insignificant.

Keywords: *medical workers, quality of life, health status, working capacity*

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

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Funding. The study was supported by the «Program for the Network Type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science 2017 and 2018».

For citation: Sharshakova TM, Hayashida N, Takahashi J, Sachkouskaya AV. Comparative study of the quality of life of medical workers in Belarus and Japan. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):98–107. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-13>

Введение

Чем активнее происходит процесс глобализации в мировых социально-экономических сферах, тем важнее становится роль отдельно взятого индивида и тем более показательно проявляются различия между членами общества. В связи с этим формируется тенденция к выделению понятия «качество жизни» в самостоятельное научное направление, а для достоверности оценки качества жизни используется все больше показателей, связанных не только с деятельностью отдельных людей, но и с геополитикой, стратегическими социальными и экономическими теориями. В связи с обширностью данного

понятия возникает множество различных подходов к его конкретному толкованию и оценке, в основном с точки зрения конкретной стороны рассмотрения качества жизни: экономической, социальной, экологической, медицинской, культурной [1]. Структуры качества жизни включают в себя потребности и интересы личности, условия ее жизни, виды деятельности, осуществляемые человеком (труд, быт, отдых) и состоят как из объективных, так и субъективных составляющих [2, 3]. Согласно научным данным, полученным в результате исследования качества жизни медицинских работников, низкий уровень жизни, растущий разрыв в доходах сопровождается все

большими различиями в состоянии здоровья и качестве жизни, приводит к оттоку специалистов из здравоохранения в другие сферы деятельности [3]. Основные свойства качества жизни формируются в процессе взаимодействия населения с внешними по отношению к нему объектами, при этом характерна субъективность рассматриваемых категорий и зависимость их количественного выражения от времени и места работы [3, 4]. Профессиональная деятельность медицинских работников детерминирована наличием высокого числа стрессовых ситуаций. Это обусловлено присутствием высокого психоэмоционального напряжения, умственными и физическими перегрузками, пониманием ответственности за здоровье и жизнь пациентов, осознанием границ врачебных возможностей, особенностями организации работы, взаимоотношениями с администрацией лечебного учреждения, с коллегами. К этому следует добавить социальные факторы (размер оплаты труда, жилищные условия, удаленность от места работы, социальное напряжение в обществе, реформы в здравоохранении, собственное здоровье и т. д.), а также факторы окружающей среды. Все это в совокупности отражается на качестве жизни медицинских работников и, соответственно, на качестве предоставляемой медицинской помощи. Неблагоприятные производственные факторы также могут приводить и к прогрессированию широко распространенных общих заболеваний. Так, физические нагрузки, вынужденное положение тела в одной позе в течение долгого времени (во время проведения операций), отсутствие соблюдения оптимальных условий труда и оптимизации трудового процесса могут параллельно с другими факторами способствовать развитию и прогрессированию остеохондроза, остеохондропатий и других заболеваний [5]. Также на здоровье медицинских работников влияет комплекс факторов, среди которых преобладают химические агенты (лекарственные препараты), психологические (микrokлиматические) условия, производственные особенности (неравномерное распределение нагрузок) [6].

В разных странах созданы собственные уникальные системы заботы о здоровье населения. Однако, несмотря на имеющиеся различия, конечной целью является сохранение здоровья и профилактика заболеваний. Следует отметить, что среди медицинских работников существуют различия в восприятии и оценке здоровья и качества жизни, что обусловлено особенностями развития системы здравоохранения в том или ином государстве, уровнем жизни населения конкретной страны и рядом других факторов.

Цель исследования

Провести сравнительное исследование качества жизни медицинских работников Беларуси и Японии, оценить сходство и различия, выявить культурные особенности и факторы, влияющие на качество жизни медицинских работников двух стран.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе организаций здравоохранения г. Гомеля (Беларусь) и в университетских клиниках г. Нагасаки (Япония).

С белорусской стороны в анкетировании принимали участие 400 респондентов (врачей и медицинских сестер), оказывающих медицинскую помощь населению в условиях стационара, с японской — опрошено 238 медицинских работников.

Анкетирование проводилось с использованием валидированной русскоязычной и англоязычной версии краткого опросника ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF) [6, 7], включающего общую часть (вопросы, касающиеся профессии, возраста, пола, семейного положения, наличия заболевания) и 26 вопросов, оценивающих физическое здоровье, психологическое здоровье, социальные отношения и окружающую среду.

Оценка различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо количественного признака проводилась с помощью непараметрического статистического критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Письменное согласие участника на проведение опроса и обработку полученных сведений было получено до начала опроса.

Основными критериями включения в исследование явились: согласие на участие в исследовании администрации организации здравоохранения, занимаемая должность респондента — врач, медицинская сестра, возраст от 18 лет и старше, непосредственное взаимодействие с пациентами в течение рабочего дня.

Основными критериями исключения из исследования были: отсутствие ответа хотя бы на один из вопросов опросника, невозможность по любым (объективным либо субъективным) причинам принять участие в исследовании.

В связи с несоответствием требованиям исследования были исключены результаты анкетирования 23 медицинских работников Беларуси и 33 медицинских работников Японии.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в операционной системе «Windows X 64» с использованием пакета программы Microsoft Excel и пакета прикладной программы «Statistica», 8.

Результаты и обсуждение

Среди медицинских работников Беларуси было 276 женщин (72,9 %) и 101 мужчина (27,1 %) в возрасте от 19 до 70 лет (Me = 39,5 года, 95 % ДИ: 28,21–50,79); медицинскими сестрами работали 214 респондентов (56,8 %), врачами — 163 (43,2 %).

Среди респондентов Японии, в отличие от респондентов из Беларуси было больше мужчин: 57,56 %, тогда как женщин — 30,25 %, а часть опрошенных не отметили в анкетах свою половую принадлежность.

Состоит в браке 58,1 % респондентов Беларуси, 23,3 % были одинокими, 6,2 % респондентов состоит в незарегистрированном браке,

разведены — 9,0 %, являются вдовами/вдовцами 3,4 % респондентов.

Состоящих в браке респондентов Японии было больше, чем белорусских (74,4 и 58,1 % соответственно).

Анализ ответов на вопросы анкеты показал, что оценка факторов, влияющих на качество жизни, у медицинских работников двух стран имеет определенные различия, хотя по большинству параметров они незначительны.

В целом, если в начале трудовой деятельности показатели физического здоровья респондентов обеих стран значительно различались, то с возрастом эти различия не только уменьшились, но и демонстрируют стабильность (рисунок 1).

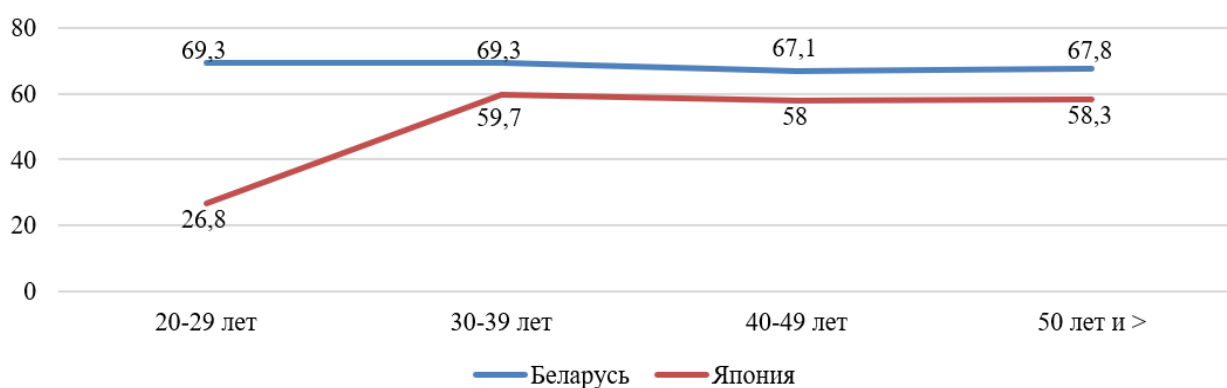


Рисунок 1. Динамика показателей сферы физического здоровья медицинских работников Японии и Беларуси в зависимости от возраста

Figure 1. Dynamics of physical health indicators of medical workers in Japan and Belarus depending on age

Интересная тенденция прослеживается в динамике показателей психологического здоровья медицинских работников Японии и Беларуси, связанная с полом и возрастом.

Так, наилучшие данные по этой позиции среди медицинских работников Беларуси отмечаются у женщин в возрастном периоде 20–39 лет и у мужчин — 30–49 лет (70,2 и 69,1 балла соответственно), тогда как среди респондентов Японии наилучшие показатели демонстрируют как женщины, так и мужчины в возрастном периоде 30–39 лет (60,5 и 61,1 балла соответственно).

Противоположная картина наблюдается в отношении психологического здоровья медицинских работников Беларуси и Японии в самой молодой и самой старшей возрастных группах. Если самые низкие показатели отмечаются у белорусских женщин в возрасте 50 лет и старше и белорусских мужчин в возрасте 20–29 лет (62,3 и 63,1 балла соответственно), то среди их японских коллег наоборот: наиболее уязвимы в этом плане молодые женщины (возрастная группа 20–29 лет (39,6 балла)) и возрастные мужчины (50 лет и более (56,4 балла)) (рисунки 2 и 3).

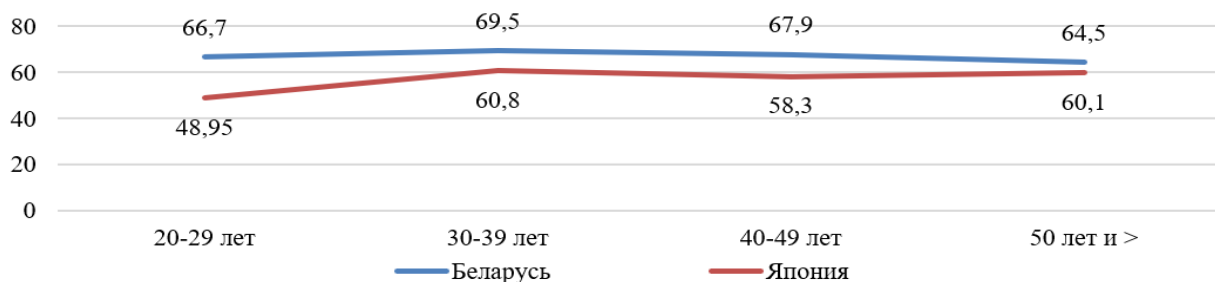


Рисунок 2. Динамика показателей сферы психологического здоровья медицинских работников Беларуси в зависимости от возраста

Figure 2. Dynamics of indicators of the sphere of psychological health of medical workers in Belarus depending on age

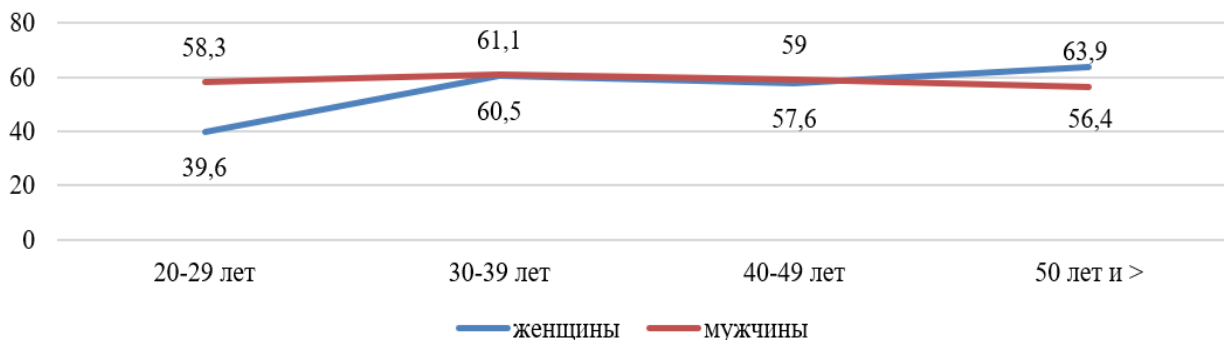


Рисунок 3. Динамика показателей сферы психологического здоровья медицинских работников Японии
Figure 3. Dynamics of indicators of the sphere of psychological health of medical workers in Japan

Таким образом, для медицинских работников Беларуси женского пола в первой возрастной категории — 20–29 лет показатели психологического здоровья выше по сравнению с другими группами. Для респондентов аналогичной группы Японии характерно обратное: в этом возрасте у них самый низкий показатель по сравнению с другими (62,3 против 39,6 балла соответственно).

Удовлетворенность собой, своей жизнью, взаимоотношениями с семьей и обществом — эти факторы, несомненно, также влияют на качество жизни людей.

Опрос показал, что в жизни медицинских работников присутствуют и негативные эмоции, такие как плохое настроение, тревога, отчаяние, депрессия (на что указали 31,6 % респондентов Беларуси и 38,0 % респондентов Японии), однако в целом они удовлетворены своей жизнью. Это в немалой степени способствует тому, что меди-

цинские работники обеих стран получают удовлетворение от своей работы, несмотря на сложность и напряженность медицинской профессии как в физическом, так и в эмоциональном плане.

Удовлетворены своей жизнью более 85 % респондентов обеих стран (92,0 % — в Беларуси, 86,7 % — в Японии). Жизнь наполнена смыслом для более 90 % респондентов (92,0 % — в Беларуси, 90,1 % — в Японии). Довольны собой 83,3 % медицинских работников Японии и 92,9 % — Беларуси.

В сфере социальных взаимоотношений среди медицинских работников Беларуси наилучшие показатели отмечены у женщин в возрастных периодах 20–29 лет и 30–39 лет (74,9 и 76,1 балла), у мужчин — 20–29 лет (75,0 баллов). В других возрастных группах показатели относительно стабильны (рисунок 4).

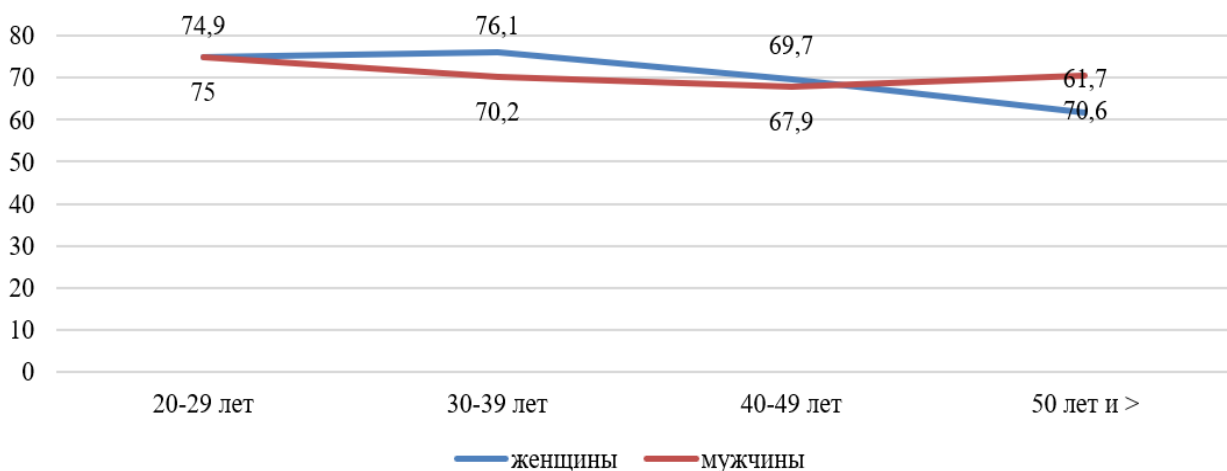


Рисунок 4. Динамика показателей сферы социальных взаимоотношений медицинских работников Беларуси в зависимости от возраста
Figure 4. Dynamics of indicators of the sphere of social relations of medical workers in Belarus depending on age

В сфере социальных взаимоотношений среди респондентов Японии показатели в различных возрастных периодах в целом относительно стабильны, однако имеют тенденцию к росту с увеличением возраста (69,4 и 58,7 балла у женщин и мужчин соответственно в возрастной группе 50 лет и более).

При сравнении этих показателей видно, что у японских медицинских работников в возрастной группе 20–29 лет он заметно ниже, чем у медицинских работников Беларуси, однако практически сравниваются к возрастному периоду 50 лет и старше (рисунок 5).

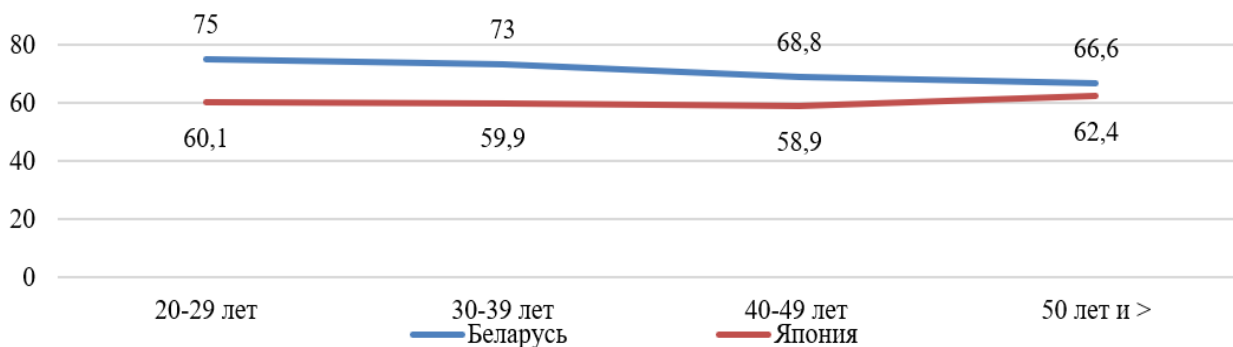


Рисунок 5. Динамика показателей сферы социальных взаимоотношений медицинских работников Японии и Беларуси в зависимости от возраста

Figure 5. Dynamics of indicators of the sphere of social relations of medical workers in Japan and Belarus depending on age

В сфере личных взаимоотношений медицинские работники Беларуси в отличие от японских коллег продемонстрировали определенную толерантность, не предъявляя завышенных требований к людям, которые их окружают.

Так, удовлетворены личными взаимоотношениями 79,0 % респондентов Беларуси, в то время как среди респондентов Японии этот показатель составил только 49,3 % (p < 0,001). Недовольных своей сексуальной жизнью среди респондентов Японии оказалось более чем в три с половиной раза больше, чем белорусских: 71,9 и 21,8 % соответственно (p < 0,001). Поддержкой со стороны друзей удовлетворены 56,6% медицинских работников Японии

и 77,2 % медицинских работников Беларуси (p < 0,001).

Среди респондентов Беларуси, состоящих в браке (зарегистрированном/незарегистрированном) и проживающих с супругами, отмечены наиболее высокие показатели качества жизни. Особенно это касается сфер психологического здоровья и социальных отношений. В свою очередь, одинокие респонденты, а также находящиеся в разводе, не живущие совместно с супругами, вдовы имеют показатели ниже среднего.

У одиноких респондентов Беларуси мужского пола и разведенных обоих полов показатели весьма низки, особенно в сферах психологического здоровья и социальных отношений (рисунок 6).

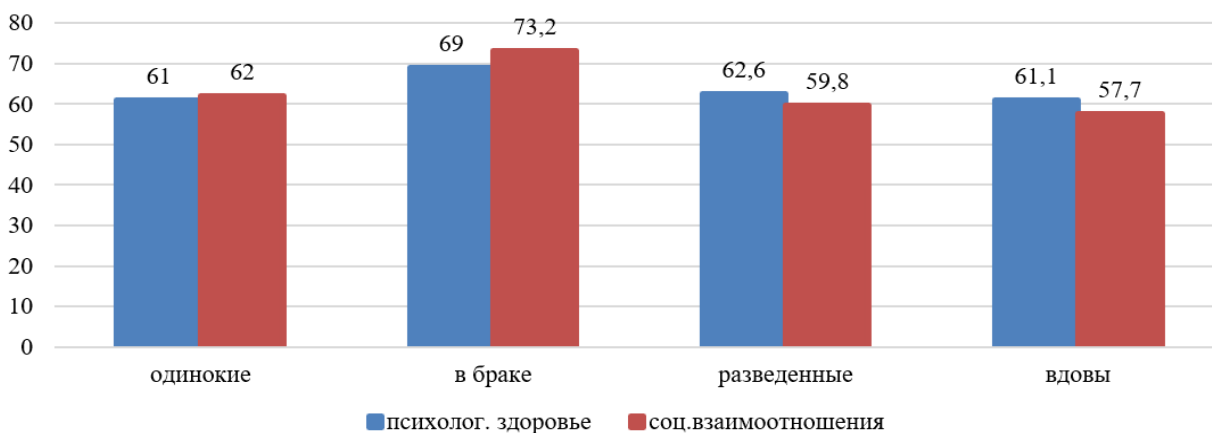


Рисунок 6. Сравнение показателей психологического здоровья и социальных взаимоотношений медицинских работников Беларуси в зависимости от семейного положения

Figure 6. Comparison of indicators of psychological health and social relationships of medical workers in Belarus, depending on marital status

В зависимости от семейного положения показатели качества жизни медицинских работников Японии имеют некоторые отличия. В среднем они лучше у состоящих в браке (61,7 и 58,9 балла

соответственно у женщин и мужчин, состоящих в браке, по сравнению с 60,6 и 57,6 балла у женщин и мужчин, в браке не состоящих) (рисунок 7).

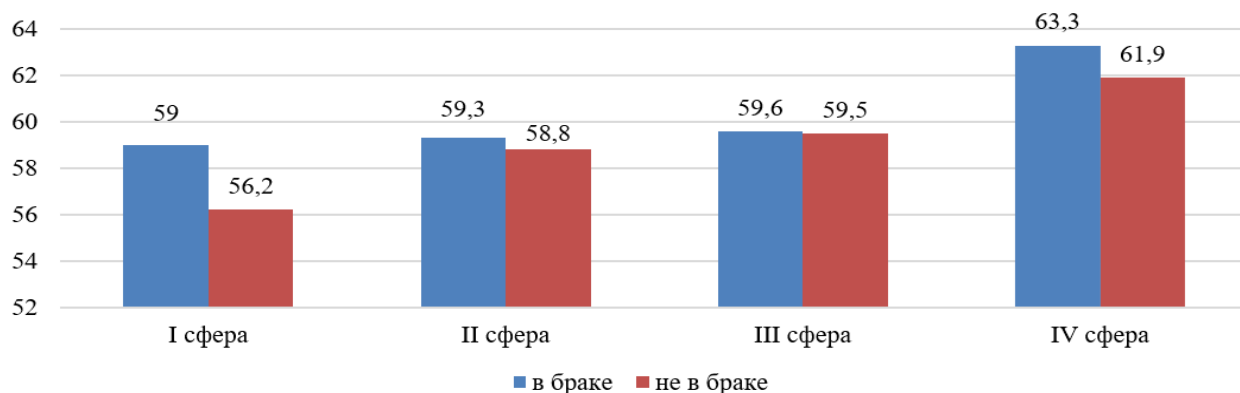


Рисунок 7. Сравнение показателей сфер медицинских работников Японии в зависимости от семейного положения
Figure 7. Comparison of health workers' spheres in Japan depending on marital status

Не могут не оказывать влияния на качество жизни медицинских работников и внешние факторы. В частности, это касается оценки респондентами окружающей среды. Как выяснилось, отношение медицинских работников Беларуси и Японии к этому фактору в целом достаточно критичное, что подтверждают одинаково низкие по-

казатели (62,4 и 60,8 балла соответственно). Но если для медицинских работников Беларуси этот показатель самый низкий по сравнению с показателями других сфер и имеет тенденцию к снижению с возрастом, то для медицинских работников Японии наоборот — он самый высокий, с тенденцией повышения с возрастом (рисунки 8 и 9).

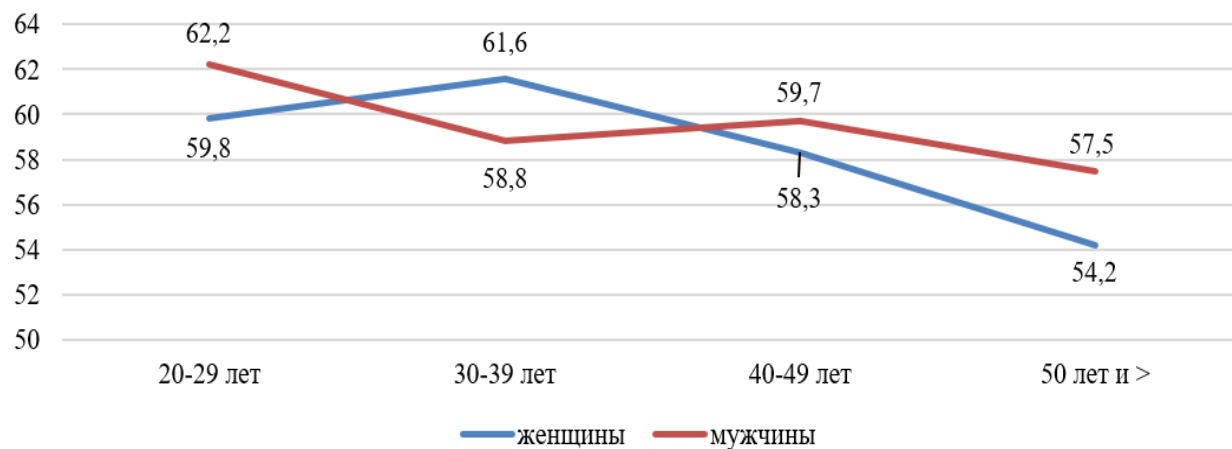


Рисунок 8. Динамика показателей сферы окружающей среды медицинских работников Беларуси в зависимости от возраста
Figure 8. Dynamics of environmental indicators of medical workers in Belarus depending on age

Уверенно и в значительной степени безопасно в повседневной жизни чувствуют себя 95,2 % респондентов Беларуси и 97,0 % респондентов Японии. Также здоровой физическую среду вокруг себя считают 83,3 % медицинских работников Беларуси и 77,8 % — Японии.

В целом, отмечается немало различий по отношению к восприятию многих сторон жизни медицинских работников двух стран. Транспортную доступность, например, положительно оценили

только 15,3 % медицинских работников Японии в отличие от 60,7 % медицинских работников Беларуси ($p < 0,001$). Недостаток финансовых средств для удовлетворения своих потребностей отмечают 49,7 % респондентов Беларуси и лишь 6,9 % Японии ($p < 0,001$). Удовлетворены доступностью медицинского обслуживания 69,2 % медицинских работников Беларуси и только 38,4 % — Японии ($p < 0,001$).

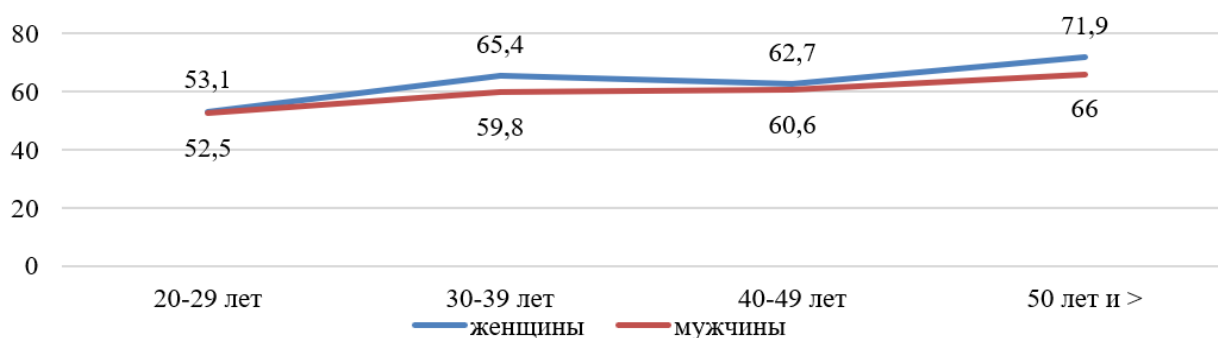


Рисунок 9. Динамика показателей сферы окружающей среды медицинских работников Японии
Figure 9. Dynamics of environmental indicators of medical workers in Japan

При этом доступность получения информации в обеих странах практически одинакова, на что указали 93,7 % медицинских работников Беларуси и 95,1 % — Японии. Также мало различается такой показатель, как наличие возможностей для отдыха и развлечения (51,8 % — в Беларуси и 54,6 % — в Японии).

В целом, результаты исследования показали, что медицинские работники Японии оценивают свое качество жизни ниже, чем медицинские работники Беларуси, однако статистически значимой разницы между ними не выявлено.

Результаты анкетирования показали, что по ряду позиций оценка респондентами Беларуси и Японии мало чем отличается. Так, практически одинаково высоко медицинские работники обеих стран оценили такие показатели, как удовлетворенность собой, своей жизнью, указав, что она наполнена смыслом (более 85 % респондентов из каждой страны). И даже количество тех, кто испытывает отрицательные эмоции (плохое настроение, тревогу, отчаяние, депрессию), составляет в каждой стране примерно одинаковое количество: около трети респондентов (31,6 % — в Беларуси, 38,0 % — в Японии).

Также наиболее высоко оценили качество своей жизни медицинские работники, которые состоят в браке. Особенно это касается психологического здоровья и социальных взаимоотношений (от 57,5 до 61,7 балла у респондентов Японии и от 68,7 до 76,7 балла у респондентов Беларуси), что связано с наличием в культурах обеих стран семейных ценностей, где семья имеет большое значение для социума.

Совпадает мнение медицинских работников двух стран и в вопросах доступности актуальной в повседневной жизни информации (93,7 и 95,1 % медицинским работникам Беларуси и Японии соответственно), наличия возможностей для отдыха и развлечения (51,8 % — в Беларуси и 54,6 % — в Японии), безопасности в повседнев-

ной жизни (95,2 и 97,0 % респондентов Беларуси и Японии соответственно), ощущения вокруг себя здоровой физической среды (83,3 % медицинских работников Беларуси и 77,8 % — Японии).

Вместе с тем в обеих странах более половины респондентов одинаково низко оценили сферу окружающей среды, указав при этом на снижение с возрастом своего физического здоровья, что может свидетельствовать в том числе и о наличии большого количества неблагоприятных факторов в медицинской деятельности, влияющих на этот показатель и в целом на качество жизни медицинских работников.

Результаты опроса выявили и еще одну тенденцию. Медицинские работники Японии более строго и требовательно подходят как к своему самочувствию, так и к факторам социального взаимодействия в обществе, социальной обустроенности, взаимоотношениям с окружающими. Вероятно, поэтому показатели физического и психологического здоровья медицинских работников Японии в возрастной группе 20–29 лет ниже по сравнению с другими возрастными группами (26,8 и 34,9 балла у женщин и 64,1 балла у мужчин), что может быть связано с высокими физическими и эмоциональными нагрузками молодых специалистов в начале карьерного пути. Менее удовлетворены медицинские работники Японии своей трудоспособностью и способностью выполнять свои обязанности по сравнению с медицинскими работниками Беларуси (31,0 и 34,0 % респондентов Японии и 68,9 и 62,2 % респондентов Беларуси соответственно, $p < 0,001$).

В отличие от белорусских респондентов японские менее удовлетворены транспортным сообщением (15,3 % респондентов Японии против 60,7 % респондентов Беларуси, $p < 0,001$). Удовлетворены личными взаимоотношениями 79,0 % респондентов Беларуси, в то время как среди респондентов Японии этот показатель равен 49,3 % ($p < 0,001$). Среди медицинских работ-

ников Японии высок процент неудовлетворенности своей сексуальной жизнью и поддержкой со стороны друзей (71,9 и 43,4 % респондентов Японии по сравнению с 21,8 и 22,8 % респондентов Беларуси соответственно, $p < 0,001$). И доступностью медицинской помощи респонденты из Беларуси удовлетворены больше, чем их японские коллеги (69,2 и 38,4 % соответственно, $p < 0,001$).

Пожалуй, только один показатель наиболее ярко демонстрирует неудовлетворенность белорусских медицинских работников — это недостаток финансовых средств, на что указали 49,7 % респондентов. В Японии таковых оказалось почти в 7 раз меньше: 6,9 % ($p < 0,001$).

Заключение

Оценка медицинскими работниками качества своей жизни во многом зависит от различного уклада жизни в двух странах, особенностей системы здравоохранения, общего уровня жизни населения и других факторов. При этом нужно

отметить, что статистически эти различия в оценке качества жизни невелики. Наиболее значимым различием явилась оценка способности выполнять свои повседневные обязанности. Удовлетворены тем, как они это делают, 62,2 % респондентов Беларуси и только 34,0 % респондентов Японии ($p < 0,001$). Вероятно, поэтому и удовлетворенность в целом своей трудоспособностью выше у белорусских медицинских работников, чем у японских: 69,8 и 31,0 % соответственно ($p < 0,001$). Это может быть связано с наличием заболевания или проблемами со здоровьем, которые отмечают 26 % медицинских работников Японии. Качественно сна удовлетворены только 28,1 % респондентов Японии, тогда как этот показатель среди белорусских медицинских работников значительно выше: 47,7 % ($p < 0,001$). Данные исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода к разработке мероприятий, направленных на повышение качества жизни и профилактики синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников.

Список литературы / References

1. Стельмах Е.В. Качество жизни как социально-экономическая категория. *Региональные проблемы*. 2021;24(2-3):175-178.
DOI: <https://doi.org/10.31433/2618-9593-2021-24-2-3-175-178>
Stelmakh EV. Quality of life as a socio-economic category. *Regional problems*. 2021;24(2-3):175-178. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.31433/2618-9593-2021-24-2-3-175-178>
2. Щекотин Е.В. Парадигмальный анализ концепции качества жизни. *Вестник экономики, права и социологии*. 2020;(3):161-163.
Shchekotin EV. Paradigm analysis of the concept of quality of life. *Bulletin of Economics, Law and Sociology*. 2020;(3):161-163. (in Russ.).
3. Антонова А.А., Яманова Г.А., Лычагина П.А. Оценка показателей качества жизни медицинских работников. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;115(1):68-70.
Antonova AA, Yamanova GA, Lychagina PA Evaluation of quality of life indicators of medical workers. *International research journal*. 2022;115(1):68-70. (in Russ.).
4. Теске Г.П., Радилловская Т.Ю. Теоретико-методологический анализ методов исследования качества жизни населения в условиях глобальной цифровизации. *Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Социально-экономические науки*. 2020;(4):278-289.
Teske GP, Radilovskaya TY. Theoretical and methodological analysis of methods for studying the quality of life in the context of global digitalization. *Bulletin of Perm National Research Polytechnic University. Socio-Economic Sciences*. 2020;(4):278-289. (in Russ.).
5. Петров А.Г., Филимонов С.Н., Семенихин В.А., Хорошилова О.В. Актуальность концепций новых стратегий медицинской и фармацевтической профилактики профессиональных заболеваний. *Медицина в Кузбассе*. 2020;3(19):5-12.
Petrov AG, Filimonov SN, Semениkhin VA, Khoroshilova OV. Relevance of concepts of new strategies for medical and pharmaceutical prevention of occupational diseases. *Medicine in Kuzbass*. 2020;3(19):5-12. (in Russ.).
6. Шиган Е.Е. Новые направления исследований в медицине труда. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(9):811-812.
Shigan YeE. New Directions of Research in Labor Medicine. *Labor medicine and industrial ecology*. 2019;(9):811-812. (in Russ.).
7. Vu, Linh Gia, et al. Quality of life in Vietnamese young adults: A validation analysis of the World Health Organization's quality of life (WHOQOL-BREF) instrument. *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:968771.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.968771>
8. WHOQOL: Measuring Quality of Life. [date of access 2023 May 1]. Available from: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref/docs/default-source/publishing-policies/whoqol-bref/russian-whoqol-bref>
9. Петрухин Н.Н., Бойко И.В., Гребеньков С.В. Социальное функционирование и качество жизни врачей. *Здоровье населения и среда обитания*. – 2020;10(331):60-64.
Petrukhin NN, Boiko IV, Grebenkov SV. Social functioning and quality of life of doctors. *Population Health and Habitat*. 2020;10(331):60-64. (in Russ.).
10. Цыба Н.Н., Ионова Т.И., Лазарева О.В. и др. Качество жизни врачей-гематологов Российской Федерации по данным опросника RAND SF-36. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(4):411-419.
DOI: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-4-411-419>
Tsyba NN, Ionova TI, Lazareva OV, et al. Quality of life of physicians-haematologists of the Russian Federation according to the RAND SF-36 questionnaire. *Clinical Oncohematology*. 2020;13(4):411-419. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-4-411-419>
11. Khan Alisa, et al. Patient safety after implementation of a coproduced family centered communication programme: multicenter before and after intervention study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2028;363:k4764.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4764>
12. Hood, Charlotte, and Robert Patton. Exploring the role of psychological need fulfilment on stress, job satisfaction and turnover intention in support staff working in inpatient

mental health hospitals in the NHS: a self-determination theory perspective. *Journal of mental health (Abingdon, England)*. 2022;31(5):692-698.

DOI: <https://doi.org/10.1080/09638237.2021.1979487>

13. Вашадзе, Ш. Кекенадзе М. Выгорание у медицинских работников. *Медицина неотложных состояний*. 2019;1(96):118-120.

Vashadze Sh, Kekenadze M. Burnout in medical workers. *Emergency Medicine*. – 2019;1(96):118-120. (in Russ.).

Информация об авторах / Information about authors

Шаршакова Тамара Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Хаясида Наоми, д.м.н., профессор Отдела стратегических совместных исследований, Университет Нагасаки, Нагасаки, Япония

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1723-5880>

Такаши Джумпей, координатор международного сотрудничества, Офис глобальных отношений, Университет Нагасаки, Нагасаки, Япония

Сачковская Анастасия Витальевна, аспирант заочной формы обучения кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0223-2097>

e-mail: anastasiya.sv@tut.by

Tamara M. Sharshakova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Naomi Hayashida, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Strategic Collaborative Research Unit, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1723-5880>

Jumpei Takashi, Coordinator of International Cooperation, Office of Global Affairs, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

Anastasiya V. Sachkouskaya, Postgraduate student of the Department of Public Health and Healthcare with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0223-2097>

e-mail: anastasiya.sv@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шаршакова Тамара Михайловна

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Tamara M. Sharshakova

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 17.04.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 02.05.2023

Принята к публикации / Revised 05.06.2023



Экономическое обоснование применения фотокатализа для определения химического потребления кислорода различных типов вод

Д. О. Цымбал

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить экономическую эффективность фотокаталитического метода окисления органических веществ в рамках лабораторного анализа.

Материалы и методы. Стандартные статистические методы.

Результаты. Продемонстрирована высокая экономическая целесообразность применения фотокатализа для определения химического потребления кислорода (ХПК).

Заключение. Применение фотокаталитического метода определения ХПК представляется экономически обоснованным и перспективным.

Ключевые слова: фотокатализ, минерализация, окисление, TiO_2 , экономическая эффективность метода, санитарный надзор

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Цымбал Д.О. Экономическое обоснование применения фотокатализа для определения химического потребления кислорода различных типов вод. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):108–114. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-14>

Economic rationale for the use of photocatalysis for the determination of chemical oxygen demand of various types of waters

Denis O. Tsymbal

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the economic efficiency of the photocatalytic method of oxidation of organic substances in the framework of laboratory analysis.

Materials and methods. Standard statistical methods

Results. The high economic feasibility of using photocatalysis to determine chemical oxygen demand (COD) has been demonstrated.

Conclusion. The use of the photocatalytic method for determining COD seems economically justified and promising.

Keywords: photocatalysis, mineralization, oxidation, TiO_2 , economic efficiency of the method, sanitary supervision

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tsymbal DO. Economic rationale for the use of photocatalysis for the determination of chemical oxygen demand of various types of waters. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):108–114. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-14>

Введение

Среди показателей, определяющих качество воды, одним из наиболее важных является ХПК, которое обобщенно указывает на наличие органических поллютантов. К таковым могут относиться как низкомолекулярные (ацетон, этиленгликоль, фенол, бензол и др.), так и высокомолекулярные соединения (флокулянты, некоторые пестициды, гербициды, ферменты и другие биологически активные вещества) [1–7]. Существует несколько методик определения ХПК: дихроматная, подробно описанная в [7], и предлагаемая в качестве альтернативы — фотокаталитическая, подробно описанная в [1]. Дихроматный метод по Лурье считается самым эффективным и точным, однако на территории Республики Беларусь он применяется редко и в различных модификациях, прописанных в Методике выполнения измерений (МВИ). Модификации метода в первую очередь связаны с его дороговизной и действительно позволяют осуществить измерение гораздо дешевле. Однако это отражается на точности и воспроизводимости результатов измерений.

Цель исследования

Провести оценку экономической эффективности фотокаталитического метода окисления органических веществ в рамках лабораторного анализа и сравнить ее с эффективностью дихроматного метода.

Материалы и методы

К простым методам оценки экономической эффективности инновационных проектов относятся статистические методы [8–14], применяемые на начальной стадии экспертизы проекта, а также для проектов, имеющих относительно короткий инвестиционный период. К показателям, которые чаще всего применяются при оценке экономической эффективности инновационных проектов, относятся:

— суммарная (или среднегодовая) прибыль, которую получают в результате реализации проекта;

— рентабельность инвестиций (простая норма прибыли);

— период окупаемости инвестиций (срок возврата).

Необходимо отметить, что невозможно полностью и всесторонне отразить в показателях любой результат инновационного проекта — от зарождения идеи до ее реализации.

Следует также учитывать, что любой результат инноваций имеет двойное значение:

— как основа изменений в материальном производстве, а в экономическом смысле — для

достижения целей рентабельности и, следовательно, для повышения прибыли и конкурентоспособности;

— как источник дальнейших научных исследований и разработок, то есть представляет научный и методологический интерес [15–17].

Пока не существует простых, единых и пригодных для всех условий управления показателями эффективности инновационной деятельности. Однако можно выявлять и оценивать взаимосвязь факторов эффективности с целью наилучшего согласования их действия [15–19].

Результаты и обсуждение

Расчет экономической эффективности дихроматной и фотокаталитической методик определения ХПК и их сравнение

Для достижения цели исследования использовались стандартные статистические методы расчета себестоимости измерения, окупаемости при заданных условиях и долевого сравнения двух статей расходов.

В таблице 1 представлены данные по одному анализу ХПК дихроматным методом по Лурье в лаборатории и стоимости расходуемых ресурсов — реагентов, расходников, посуды, оплаты работы лаборанта и т. д. Для полноты сравнения в таблице выведены затраты на измерение ХПК в одной пробе воды (три измерения плюс затраты на холостую пробу); стартовые затраты — необходимое количество средств для получения возможности проводить измерения; расходы на проведение измерений за один год при условии, что в году 250 рабочих дней и за один день проводится одно измерение.

Стоимость реагентов и посуды взята из коммерческого предложения ООО «АстраХим» (Беларусь), цены указаны по состоянию на 16.01.2023.

Прибыль от анализа за год

Один анализ на ХПК (3 измерения одной пробы + холостая проба) обходится потребителю в среднем в 75 бел. руб. Стоимость измерения взята с сайтов лабораторий Российской Федерации, которые проводят измерение дихроматным методом [20]. За год (250 рабочих дней) доход лаборатории за измерения составляет 18750 руб. Чистая прибыль за год = доход – затраты: $18750 - 15923,73 = 2826,27$ руб./год.

Окупаемость дихроматного метода

Проще всего ее представить в виде графика (рисунок 1). На нем видно, что при ежедневных измерениях метод начнет окупать себя на 43-й неделе.

Таблица 1. Стоимость определения ХПК дихроматным методом (по Лурье)
Table 1. Cost of COD determination by dichromatic method (according to Lurie)

№	Наименование	Цена/Ед. изм.	Кол-во	Сумма с НДС	Количество ресурса на три измерения (+ холостая проба)	Стоимость ресурса на три измерения (+ холостая проба)	Стартовые инвестиции	Расходы за год
1.	$K_2Cr_2O_7$	79,05/кг	0,3	28,46	1,226 г	0,1163	28,46	29,07
2.	Ag_2SO_4 (фас. 0,05 кг)	548,83/шт.	1	658,60	2 г	26,3438	658,60	6585,96
3.	H_2SO_4	10,92/кг	1,8	23,59	300 г	7,0762	23,59	1769,04
4.	$HgSO_4$	2672,2/кг	0,1	320,66	4 г	12,8266	320,66	3206,64
5.	Соль Мора	114,91/кг	0,3	41,37	5,88 г	0,8108	41,37	202,70
6.	Фероин	4347,0/кг	0,01	52,16	0,03 г	0,1565	52,16	39,12
7.	Колба	40,82/шт.	1	48,98	4 шт	195,9360	195,94	195,94
8.	Холодильник	119,48/шт.	1	143,38	4 шт	573,5040	573,50	573,50
9.	Оплата работы лаборанта	час/мес.	176	555,00	3 часа	9,4602	555,00	2365,06
10.	Электроэнергия	0,3355/кВт	4,5	1,81	1,81 кВт	1,8119	79,72	956,69
ИТОГО (на одну пробу)						58,60	—	—
ИТОГО (стартовых инвестиций)							2529,00	—
ИТОГО (за 250 проб/год)								15923,73

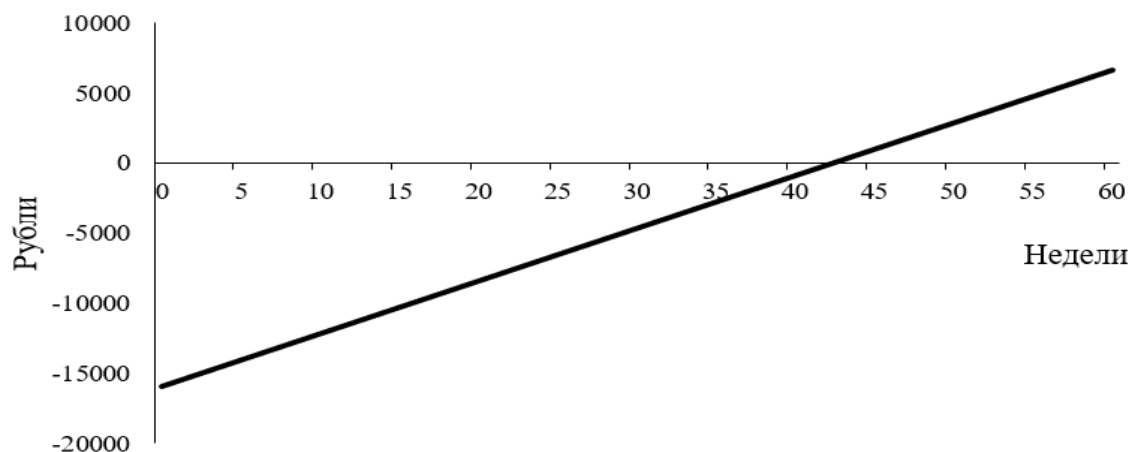


Рисунок 1. Окупаемость дихроматного метода
Figure 1. Payback of the bichromate method

В таблице 2 представлены данные по одному анализу ХПК фотокаталитическим методом в лаборатории и стоимость расходуемых ресурсов — реагентов, расходников, посуды, оплаты работы лаборанта и т. д. Для полноты сравнения в таблице выведены затраты на измерение ХПК в одной пробе воды (три измерения плюс затраты на холостую пробу); стартовые затраты — необходимое количество средств для получения

возможности проводить измерения; расходы на проведение измерений за один год при условии, что в году 250 рабочих дней и за один день проводится одно измерение.

Стоимость реагентов и посуды взята из коммерческого предложения ООО «АстраХим» (Беларусь), цены указаны по состоянию на 16.01.2023.

Таблица 2. Экономическая стоимость фотокаталитического метода определения ХПК
 Table 2. The economic cost of the photocatalytic method for determining COD

№	Наименование	Цена/Ед. изм.	Кол-во	Сумма с НДС	Количество ресурса на три измерения (+ холостая проба)	Стоимость ресурса на три измерения (+ холостая проба)	Стартовые инвестиции	Расходы за год
1.	$K_2Cr_2O_7$	79,05/кг	0,3	28,46	0,147 г	0,0139	28,46	3,49
2.	H_2SO_4	10,92/кг	1,8	23,59	2,00 г	0,0472	23,59	11,79
3.	TiO_2	262/кг	1	314,40	0,80 г	0,8384	314,40	209,6
4.	Флокулянт	13,45/кг	1	16,14	0,01 г	0,0002	16,14	0,04
5.	Колба + блок питания	52,2/шт.	1	62,64	4,00 шт	250,560	250,56	250,56
6.	УФ-лампа (OSRAM, Италия)	54,2/шт.	1	65,04	4,00 шт	260,160	260,16	260,16
7.	Оплата работы лаборанта	час/мес.	176	555,0	1,50 часа	4,7301	555,00	1182,53
8.	Электроэнергия (блок питания)	0,3355/кВт	0,009	0,0036	0,0145 кВт	0,0145	0,0290	0,348
9.	Электроэнергия (магнитная мешалка)	0,3355/кВт	0,75	0,3020	0,302 кВт	0,3020	6,6437	79,72
ИТОГО (на одну пробу)						5,95	—	—
ИТОГО (стартовых инвестиций)							1454,98	—
ИТОГО (за 250 проб/год)								1998,24

Прибыль от анализа за год

Один анализ на ХПК (3 измерения одной пробы + холостая проба) обходится потребителю в среднем в 75 бел. руб. Стоимость измерения взята с сайтов лабораторий Российской Федерации, которые проводят измерение дихроматным методом [20]. За год (250 раб. дней) доход лаборатории за измерения составляет 18750 руб.

Если заменить дихроматный метод (ДМ) фотокаталитическим (ФМ), то чистая прибыль за год = расходы (ДМ) – расходы (ФМ): $18750 - 1998,24 = 16751,76$ руб./год.

Окупаемость фотокаталитического метода

Проще всего ее представить в виде графика (рисунок 2). На нем видно, что при ежедневных измерениях метод начнет окупать себя на 6-й неделе.

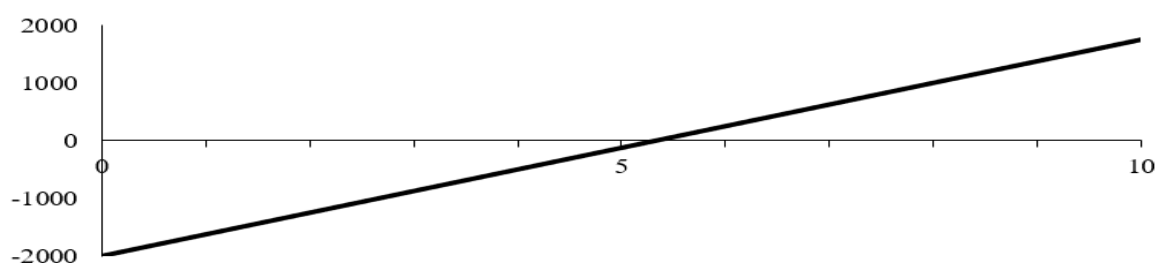


Рисунок 2. Окупаемость фотокаталитического метода
 Figure 2. Payback of the photocatalytic method

Для сравнения приводится комбинированный график (рисунок 3).

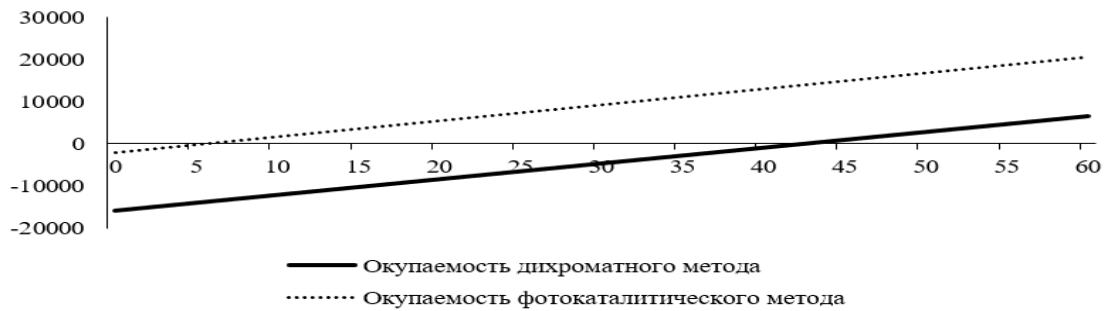


Рисунок 3. Сравнительная характеристика окупаемости дихроматного и фотокаталитического методов определения ХПК

Figure 3. Comparative characteristics of the payback of dichromatic and photocatalytic methods for determining COD

На графике видно, что фотокаталитический метод окупается в 8,5 раза быстрее, так что фотокатализ можно рекомендовать как предпочтительную альтернативу методу Лурье.

Дороговизна дихроматного метода, как уже упоминалось, является одной из основных причин его редкого использования. В Республике Беларусь предпочтение отдается модифицированным методам, требующим дополнительного оборудования. Рынок аналитических приборов наполнен различными анализаторами: от «Экотеста» до «Эксперт-xxx-ХПК» (Россия). Достаточно простой прибор без особых дополнительных возможностей стоит 10494 бел. руб. [21]. Стоимость, конечно же, указана без сопутствующих наборов реагентов и прочих расходов. Но это дает возможность оценить примерную окупаемость оборудования.

Согласно прайсам цен Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и обществен-

ного здоровья и Речицкого зонального центра гигиены и эпидемиологии стоимость измерения одной пробы сточной воды на ХПК составляет в среднем 10,5 руб. Стоимость измерения ХПК в сточных водах в целом ряде государственных и частных лабораторий в среднем соответствует указанной сумме. Данные учреждения, как и остальные, не используют максимально точный метод Лурье, а пользуются достаточно дорогостоящими приборами, разрешенными МВИ. Объясняется это и себестоимостью, и тем, что метод Лурье, по понятным причинам, не является «гостированным».

Для выяснения экономической целесообразности покупки такого оборудования и использования дешевых, но менее точных методик, сравним окупаемость анализатора «Эксперт-003-ХПК» (Россия) с окупаемостью классического дихроматного и фотокаталитического методов (рисунок 4).

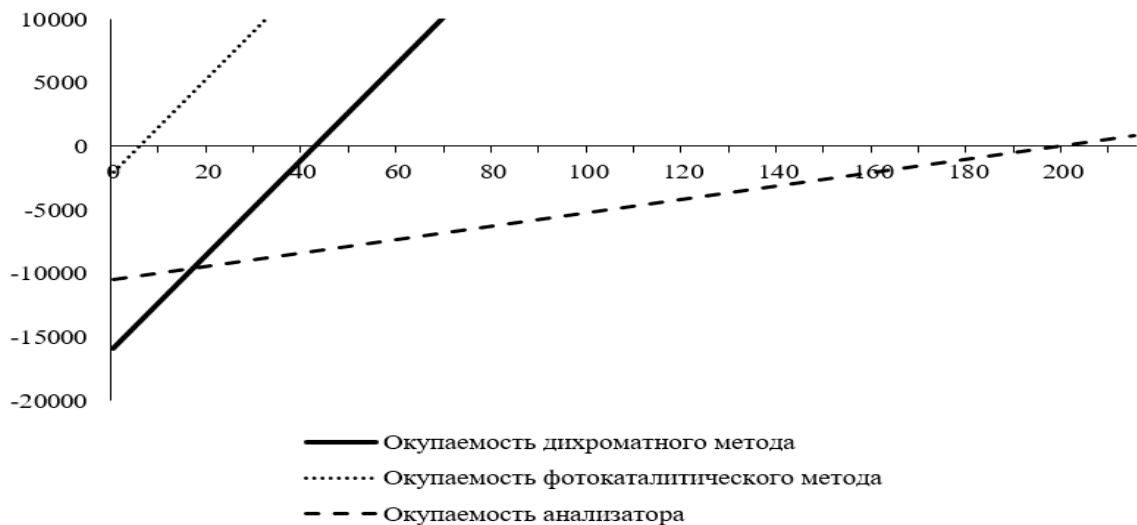


Рисунок 4. Сравнительная характеристика окупаемости дихроматного и фотокаталитического методов определения ХПК

Figure 4. Comparative characteristics of the payback of dichromatic and photocatalytic methods for determining COD

На сводном графике видно, что применение анализаторов может относительно быстро окупиться только при большом числе измерений за день. Такое возможно в очень крупных областных или даже арбитражных государственных лабораториях, но для городских или районных их применение точно является нерентабельным, так как даже при ежедневном использовании оборудование окупит себя только на 200-й неделе.

Это обстоятельство подчеркивает важность и необходимость обратить еще большее внимание на предлагаемую альтернативу — фотокаталитический метод.

Заключение

Проведенная оценка экономической эффективности фотокаталитического метода определения ХПК доказывает целесообразность его применения как альтернативы арбитражному методу и наиболее экономически обоснованного для лабораторий с небольшой частотой выполнения измерения ХПК.

Список литературы / References

1. Цымбал Д.О., Мазаник М.Е. Обоснование применения фотокатализа для очистки природной и питьевой воды от поллютантов биологического происхождения. Проблемы здоровья и экологии. 2021;18(4):143-152. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-19>
Tsymbal DO, Mazanik ME. Justification of the use of photocatalysis for the purification of natural and drinking water from pollutants of biological origin. *Problems of health and ecology*. 2021;18(4):143-152. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-19>
2. Буймова С.А., Бубнов А.Г., Ефимов А.Е. Органические поллютанты в родниковых водах. Актуальные вопросы естествознания. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Иваново, 25 марта 2019 года. 2019;220-225. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42435799>
Buimova SA, Bubnov AG, Yefimov AE. Organic pollutants in spring waters. Topical issues of natural science: materials for the IV All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Ivanovo, March 25, 2019. 2019;220-225. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42435799>
3. Костина Л.М., Гибадуллина Х.В. Источники и последствия загрязнения природных вод. Тинчуринские чтения. Материалы XIV Международной молодежной научной конференции. 2019;366-371. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43986246>
Kostina LM, Gibadullina XV. Sources and consequences of pollution of natural waters. Tinchurin Readings: materials of the XIV International Youth Scientific Conference. 2019;366-371. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43986246>
4. Дворникова В.А. Пути восстановления качества речных вод. Научно-исследовательский центр «Technical Innovations». 2022;9-1:432-435. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48617086>
Dvornikova VA. Ways to restore the quality of river waters. *Scientific Research Center "Technical Innovations"*. 2022;9-1:432-435. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48617086>
5. Самодолова О.А., Ульрих Д.В. Перспективы использования сорбентов растительного происхождения для очистки поверхностных сточных вод. Известия высших учебных заведений. Строительство. 2022;2(758):102-108. DOI: <https://doi.org/10.32683/0536-1052-2022-758-2-102-108>
Samodolova OA, Ulrich DV. Prospects for the use of plant-based sorbents for surface wastewater treatment. *News of higher educational institutions. Construction*. 2022;2(758):102-108. DOI: <https://doi.org/10.32683/0536-1052-2022-758-2-102-108>
6. Удоратина Е.В., Фролова С.В., Кувшинова Л.А. Инновационные разработки в области очистки и экологического контроля сточных и природных вод. Утилизация отходов производства и потребления: инновационные подходы и технологии. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции, Киров, 17 ноября 2020 года. 2020;68-71. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44388444>
Udoratina EV, Frolova SV, Kuvshinova LA. Innovative developments in the field of purification and environmental control of wastewater and natural waters. Recycling of production and consumption waste: innovative approaches and technologies: materials of the Second All-Russian Scientific and Practical Conference, Kirov, November 17, 2020. 2020;68-71. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44388444>
7. WHO (2006). Guidelines for Drinking-water Quality, 1st Addendum to the 3rd ed., Volume 1: Recommendations, World Health Organization, Geneva. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43285/9789241546768_eng.pdf
8. Лурье Ю.Ю. Аналитическая химия промышленных сточных вод. М.: Химия; 1984. С. 73-78.
Lurie YU. Analytical chemistry of industrial wastewater. M.: Chemistry; 1984. P. 73-78.
9. Васин С.М., Гамидуллаева Л.А. Механизмы развития социальных инноваций: адаптация зарубежного опыта в России. Инновации. 2018;5(235):39-48. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-razvitiya-sotsialnyh-innovatsiy-adaptatsiya-zarubezhnogo-opyta-v-rossii>
Vasin SM, Gamidullayeva LA. Mechanisms of social innovation development: adaptation of foreign experience in Russia. *Innovation*. 2018;5(235):39-48. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-razvitiya-sotsialnyh-innovatsiy-adaptatsiya-zarubezhnogo-opyta-v-rossii>
10. Атрощенко А.М., Соколова М.Г., Моисеенкова Л.Г., Мазур А.С. Обоснование экономической и социальной целесообразности внедрения мобильных клинических биохимических лабораторий (на примере смоленской области). Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021;20(3):170-178.
Atroschenko AM, Sokolova MG, Moiseenkova LG, Mazur AS. Substantiation of the economic and social feasibility of the introduction of mobile clinical biochemical laboratories (on the example of the Smolensk region). *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2021;20(3):170-178.
11. Пузырева А.А., Шкарина Т.Ю., Смекалин А.В. Анализ существующих подходов и методов к оценке конкурентоспособности применительно к испытательным лабораториям.

риям. Известия Тульского государственного университета. Технические науки. 2022;8:27-31.

Puzyreva AA, Shkarina TYU, Smekalin AV. Analysis of existing approaches and methods for assessing competitiveness in relation to testing laboratories. *Proceedings of Tula State University. Technical sciences*. 2022;8:27-31.

12. Миронова А.В. Экономические предпосылки внедрения инновационных технологий масс-спектрометрии в диагностику бактериальных инфекций. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;29(4):946-950.

Mironova AV. Economic prerequisites for the introduction of innovative mass spectrometry technologies in the diagnosis of bacterial infections. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2021;29(4):946-950.

13. Ивойлов О.О., Кочетов А.Г. Метод анализа типовой структуры прямых затрат в себестоимости лабораторного теста. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(3):187-192.

DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-3-187-192>

Ivoilov OO, Kochetov AG. A method for analyzing the typical structure of direct costs in the cost of a laboratory test. *Clinical laboratory diagnostics*. 2021;66(3):187-192.

DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-3-187-192>

14. Речкунова О.В. Особенности регулирования прямых затрат. Экономика и бизнес: теория и практика. 2021;6-2:161-163.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-0450-2021-6-2-161-163>

Rechkunova OV. Features of direct cost regulation. *Economics and Business: theory and practice*. 2021;6-2:161-163.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-0450-2021-6-2-161-163>

15. Орлов А.И. Статистические и экспертные методы в задачах экономики и управления наукой. Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2021;166(02):1-35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-166-001>

Orlov AI. Statistical and expert methods in the problems of economics and management of science. *Polythematic online electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University*. 2021;166(02):1-35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-166-001>

16. Орлов А.И. О развитии теории принятия решений и экспертных оценок. Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2021;167(03):177-198.

DOI: <http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-167-012>

Orlov AI. On the development of the theory of decision-making and expert assessments. *Polythematic online electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University*. 2021;167(03):177-198.

DOI: <http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-167-012>

17. Горбатенко В.С. Внедрения менеджмента качества в научно-исследовательских организациях: проблемы и их ре-

шения. Инновационная экономика: информация, аналитика, прогнозы. 2021;(6):34-38. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48458770>

Gorbatenko VS. Implementation of quality management in research organizations: problems and their solutions. *Innovative economy: information, analytics, forecasts*. 2021;6:34-38. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48458770>

18. Муравьева В.С., Орлов А.И. Основные составляющие организационно-экономического моделирования. Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2021;172(08):182-207.

DOI: <http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-172-011>

Muravyova VS, Orlov AI. The main components of organizational and economic modeling. *Polythematic online electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University*. 2021;172(08):182-207.

DOI: <http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-172-011>

19. Леонов А.В., Пронин А.Ю. Динамическая модель управления затратами на создание высокотехнологичной продукции. Компетентность. 2022;(5):8-16.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/1993-8780-2022-5-08-16>

Leonov AV, Pronin AYU. Dynamic cost management model for the creation of high-tech products. *Competence*. 2022;(5):8-16.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/1993-8780-2022-5-08-16>

20. Испытательный центр Московского государственного университета. Аттестат аккредитации RA.RU.210M11. Общество с ограниченной ответственностью «МГУЛАБ». Дата внесения в реестр сведений об аккредитованном лице 25.11.2021 г. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.msulab.ru/analysis/water/>

Testing Center of Moscow State University. Certificate of accreditation RA.RU.210M11. Limited Liability Company "MGULAB". Date of entry into the register of information about the accredited person 25.11.2021. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.msulab.ru/analysis/water/>

21. ООО «Энергомаркет Бай», УНП 193561055 Свидетельство о государственной регистрации № 193561055 от 18.06.2021 выдано Минским горисполкомом. Внесен в торговый реестр от 13.07.2021 №514448. Юр. адрес: 220124 г. Минск, ул. Вязьинская 8, пом 21. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: https://energomarket.by/catalog/ozonatory_vody_i_vozdukh/pribory_kontrolya_ozona/ekspert_003_khpk/

Energomarket Buy LLC, UNP 193561055 Certificate of state registration No. 193561055 dated 06/18/2021 issued by the Minsk City Executive Committee. Entered in the trade register dated 13.07.2021 No.514448. Legal address: 220124 Minsk, ul. Vyazynskaya 8, pom 21. [date of access 2023 January 30]. Available from: https://energomarket.by/catalog/ozonatory_vody_i_vozdukh/pribory_kontrolya_ozona/ekspert_003_khpk/

Информация об авторе / Information about author

Цымбал Денис Олегович, преподаватель кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3884>

e-mail: Gvidyan@gmail.com

Denis O. Tsymbal, Lecturer of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3884>

e-mail: Gvidyan@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Цымбал Денис Олегович

e-mail: Gvidyan@gmail.com

Denis O. Tsymbal

e-mail: Gvidyan@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 20.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 14.03.2023

Принята к публикации / Revised 05.06.2023

УДК 614.253.83

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-15>



Этические рекомендации и правовые стандарты оформления согласия и отказа пациента в отношении медицинского вмешательства

Д. В. Чередниченко

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

Резюме

Цель исследования. Дать определение понятию «информированное добровольное согласие». Разработать этические рекомендации и правовые стандарты оформления согласия и отказа пациента в отношении медицинского вмешательства.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели нами проведен контент-анализ отечественной и зарубежной литературы, а также нормативно-правовых актов Республики Беларусь, посвященных данной проблематике.

Результаты. Дано определение понятию «информированное добровольное согласие». Разработаны этические рекомендации и правовые стандарты оформления согласия и отказа пациента в отношении медицинского вмешательства.

Заключение. Соблюдение медицинскими работниками этических рекомендаций и правовых стандартов позволит значительно нивелировать риски конфликтных ситуаций и избежать их последствий.

Ключевые слова: медицинское вмешательство, информированное добровольное согласие, отказ от медицинского вмешательства, этические рекомендации, правовые стандарты

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения каких-либо источников финансирования.

Для цитирования: Чередниченко Д.В. Этические рекомендации и правовые стандарты оформления согласия и отказа пациента в отношении медицинского вмешательства. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):115–127. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-15>

Ethical recommendations and legal standards for the registration of consent and refusal of the patient in relation to medical intervention

Dmitry V. Cherednichenko

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. Define the concept of “informed voluntary consent”. To develop ethical recommendations and legal standards for the registration of consent and refusal of the patient in relation to medical intervention.

Materials and methods. To achieve this goal, we conducted a content analysis of domestic and foreign literature, as well as regulatory legal acts of the Republic of Belarus devoted to this issue.

Results. The definition of the concept of “informed voluntary consent” is given. Ethical recommendations and legal standards for the registration of the patient’s consent and refusal regarding medical intervention have been developed.

Conclusion. Compliance by medical professionals with ethical recommendations and legal standards will significantly mitigate the risks of conflict situations and avoid their consequences.

Keywords: *medical intervention, informed voluntary consent, refusal of medical intervention, ethical recommendations, legal standards*

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without attracting any sources of funding.

For citation: Cherednichenko DV. Ethical recommendations and legal standards for the registration of consent and refusal of the patient in relation to medical intervention. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):115–127. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-15>

Введение

В настоящее время пациент стал занимать все более активную позицию в лечебно-диагностическом процессе, получив, в частности, право на участие в принятии решений о выборе методов лечения и (или) обследования вплоть до отказа от них. Все это предполагает его информированность по данным вопросам. В этой связи все большее значение получает принцип информированного согласия, который считается краеугольным камнем современных взаимоотношений врача и пациента [2, 6, 8, 10, 12, 14]. Информированное согласие является не только необходимым юридическим документом, но и процессом, который включает обмен информацией между врачом и пациентом. При этом понятие процесса очень важно, так как оно означает установление диалога, без которого не может быть достигнуто согласие [6, 13, 14].

Цель исследования

Дать определение понятию «информированное добровольное согласие». Разработать этические рекомендации и правовые стандарты оформления согласия и отказа пациента в отношении медицинского вмешательства.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели нами проведен контент-анализ отечественной и зарубежной литературы, а также нормативно-правовых актов Республики Беларусь, посвященных данной проблематике.

Результаты и обсуждение

Существуют две основные модели получения информированного согласия пациента на медицинское вмешательство — событийная и процессуальная [1].

В событийной модели принятие решения означает событие в определенный момент времени. На практике это выглядит следующим образом. После оценки состояния пациента врач ставит диагноз и составляет рекомендуемый план лечения. Заключение и рекомендации врача предоставляются пациенту вместе с информацией о риске и преимуществах, а также о возможных альтернативах и их риске и преимуществах. Взвешивая полученную информацию, пациент обдумывает относительный риск и преимущества каждого вида лечения и затем делает приемлемый с медицинских позиций выбор, который наиболее соответствует его личным ценностям. На поверхности эта модель вполне соответствует основным требованиям информированного согласия. Акцент делается на предоставлении полной и точной информации пациенту в момент принятия реше-

ния. Однако в событийной модели недостаточно учитывается понимание пациентом полученной информации и возможность для размышления и интеграции информации в систему ценностей пациента в рамках этой модели невелика.

В противоположность событийной модели процессуальная модель информированного согласия основывается на идее о том, что принятие медицинского решения — длительный процесс и обмен информацией должен идти в течение всего времени взаимодействия врача с пациентом. Лечение здесь подразделяется на несколько стадий, которые могут быть охарактеризованы с помощью основных задач, которые они ставят: 1) установление отношений; 2) определение проблемы; 3) постановка целей лечения; 4) выбор плана лечения; 5) завершение лечения. В процессуальной модели пациент играет более активную роль по сравнению с относительно пассивной ролью в событийной модели; создаются более благоприятные условия для реализации самоопределения пациента. Во всех случаях врач обязан информировать пациента:

- о диагнозе;
- цели предлагаемого лечения;
- его возможных последствиях;
- риске лечебно-диагностического процесса;
- возможных разумных альтернативных методах лечения;
- прогнозе в случае отказа от предлагаемого лечения.

По данным литературных источников, спорным и нерешенным является вопрос объема, содержательности, обоснованности информации, которую должен предоставить врач [6, 13, 14].

Типы информации, которые могут быть раскрыты, называют иногда элементами согласия. Среди других элементов согласия, которые необходимо отметить, можно выделить альтернативу цены, виды лечения со страхованием и без него, степень разногласия с медицинским персоналом о методе лечения. В особых случаях возможна дополнительная информация (информация о специалистах, названии предприятия может быть уместной для пациента при решении согласиться или нет на предложенное лечение). Существует несколько элементов информации, которая является частью согласия, но не всякая информация может быть раскрыта пациенту, несмотря на ее важность. Однако практически во всех источниках, посвященных проблеме информированного согласия, отмечается, что в любом случае пациенту необходимо знать информацию в зависимости от особенностей его личности, знаний врача и интересов пациента. Интересны, на наш взгляд, результаты социологических исследований, посвященных проблеме практиче-

ской реализации доктрины информированного согласия. Так, согласно данным проведенного социологического опроса российского населения, 59 % респондентов ответили утвердительно на вопрос о том, имеет ли пациент право знать всю правду о состоянии своего здоровья, и только 32 % считали, что врач должен решать, что именно сообщать пациенту. В том же исследовании был задан и такой вопрос: «Если состояние пациента безнадежно, имеет ли он право знать всю правду о состоянии своего здоровья или врач должен решать, что именно следует сообщать пациенту?». 47 % респондентов согласились с тем, что пациент имеет такое право, а 41 % сочли, что в этом случае решение о правдивом информировании является прерогативой врачей. В ходе опроса, проведенного среди московских врачей, на вопрос: «Информируете ли вы своих пациентов о диагнозе и прогнозе?» 11 % ответили «обычно нет», 19 % — «иногда», 30 % — «часто» и 40 % — «почти всегда». Таким образом, 70 % врачей признали правдивое информирование пациентов своей обычной практикой. В то же время на вопрос: «Считаете ли вы, что пациент имеет право знать о безнадежном диагнозе?» утвердительно ответили лишь 27 % врачей, а отрицательно — 46 % [11]. Согласно данным Г. Л. Микиртичан и В. В. Шепилова, право пациента получать подробную установку признали 79,7 % анкетированных ими врачей-ангиохирургов. Неблагоприятный прогноз сообщают сразу 32,4 %, мотивируя это, прежде всего, тем, что пациент имеет право знать правду и тогда серьезнее отнесется к обследованию и лечению, легче даст согласие на операцию. Постепенно сообщают прогноз 23,9 % врачей, обосновывая это необходимостью психологической подготовки пациента. Тяжелый прогноз не сообщают пациенту 25,3 % опрошенных. К сообщению прогноза сугубо индивидуально подходят 18,4 % врачей. План обследования обсуждают 87,8 %, план лечения — 89,2 % врачей. Право выбора пациентом метода лечения признают 75,7 % врачей, т. е. около четверти врачей отрицают это право, потому что пациент, по их мнению, не компетентен в области медицины [3].

В целом, социологические опросы показывают, что врачи, признавая права пациента на информацию о состоянии своего здоровья и на отказ от того или иного медицинского вмешательства, преимущественно отрицают право пациента на контроль за медицинским вмешательством и на оценку качества оказанной ему медицинской помощи, т. е. придерживаются, в основном, патерналистской модели коммуникации в системе «врач – пациент». Таким образом, проблема информированного согласия в медицине является предметом изучения современных исследователей. Однако

стратегия информирования пациента и получения согласия на осуществление медицинского вмешательства требует детализации с учетом целого ряда субъективных и объективных обстоятельств. Так, в доступных нам литературных источниках не освещен алгоритм получения согласия пациента на медицинское вмешательство в зависимости от сложности и сроков его выполнения, отсутствует описание четкого порядка действий в случае отказа пациента от медицинского вмешательства, нет единого мнения в отношении объема предоставляемой пациенту информации. По нашему мнению, наиболее полной реализации пациентом права на добровольное информированное согласие будет способствовать разработка этических рекомендаций и юридических стандартов необходимого объема предоставляемой информации о предстоящем медицинском вмешательстве. Особое внимание следует уделить специфике оказания медицинской помощи несовершеннолетним гражданам и недееспособным пациентам (признанным в установленном законом порядке недееспособными). На стратегию информирования пациента и получения добровольного согласия, несомненно, влияют сроки, необходимые для оказания медицинской помощи, сложность медицинского вмешательства, а также юридический статус пациента.

При плановом медицинском вмешательстве информация дееспособному совершеннолетнему гражданину должна предоставляться лично и как можно в более полной форме. При этом необходимо удостовериться в согласии пациента на получение информации о состоянии собственного здоровья, применяемых методах оказания медицинской помощи, а также о квалификации лечащего врача, других медицинских работников, непосредственно участвующих в оказании ему медицинской помощи; определить лиц, которым следует сообщать информацию о состоянии его здоровья, либо запретить ее сообщение определенным лицам; предоставить пациенту информацию в форме, соответствующей требованиям медицинской этики и деонтологии и доступной для понимания лица, не обладающего специальными знаниями в области здравоохранения.

Предоставляемую пациенту информацию необходимо разделить на следующие блоки.

А) Информация об основном заболевании, вариантах течения, прогнозе; сопутствующих заболеваний, их вариантах течения, прогнозе, а также о взаимном влиянии патологических процессов, прогнозе для здоровья и жизни; вероятном изменении качества жизни в случае отказа от предлагаемого медицинского вмешательства.

В) Информация, относящаяся непосредственно к медицинскому вмешательству. В данном блоке информации необходимо обязательно отразить цель предстоящего медицинского

вмешательства, прогнозируемый результат и возможные риски. Обязательна информация о возможной необходимости изменения плана медицинского вмешательства при возникновении непредвиденных обстоятельств во время выполнения вмешательства в случае, если пациент в данный момент не в состоянии выразить свою волю. Пациент должен знать и об альтернативных методах лечения или диагностики данной патологии и получить убедительные доказательства в пользу предстоящего вмешательства. Должен быть оговорен предполагаемый эффект от выполнения медицинского вмешательства.

С) Пациенту предоставляется информация о его правах и обязанностях.

После предоставления вышеуказанной информации врач получает письменное информированное добровольное согласие пациента на планируемое сложное медицинское вмешательство. Простое медицинское вмешательство совершеннолетнему дееспособному, а также несовершеннолетнему (от 16 до 18 лет) пациенту может быть выполнено с их устного согласия.

При оказании плановой медицинской помощи несовершеннолетнему в возрасте до 18 лет письменное согласие на сложное медицинское вмешательство должно быть получено у законных представителей (родителей, усыновителей, опекунов, попечителей). Для лиц, признанных в установленном порядке недееспособными, необходимо письменное согласие их опекунов. В отношении лиц, не способных по состоянию здоровья к принятию осознанного решения, требуется письменное согласие супруга (супруги) или одного из близких родственников (родителей, совершеннолетних детей, родных братьев (сестер), внуков, деда (бабки)). Простое плановое медицинское вмешательство в отношении несовершеннолетних до 16 лет, пациентов, признанных в установленном порядке недееспособными, а также лиц, не способных к принятию осознанного решения, может осуществляться с устного согласия их опекунов и законных представителей. Информация, предоставляемая опекунам или законным представителям, должна предварять медицинское вмешательство и быть настолько полной, как если бы она предоставлялась самому пациенту.

При оказании неотложной медицинской помощи дееспособному совершеннолетнему пациенту информация предоставляется предварительно, в минимальном объеме, в зависимости от срочности медицинского вмешательства. Пациент должен четко представлять, что риск отказа от медицинского вмешательства значительно превышает таковой при выполнении самого вмешательства. После устранения угрозы жизни информация пациенту предоставляется в полном объеме в соответствии с вышеуказанными требованиями.

Решение об оказании неотложной медицинской помощи совершеннолетнему пациенту, физическое и психическое состояние которого препятствует ему выразить свою волю, принимается с письменного согласия супруга (супруги) или одного из близких родственников (родителей, совершеннолетних детей, родных братьев (сестер), внуков, деда (бабки)), а при их отсутствии или невозможности установить их местонахождение — врачебным консилиумом, при невозможности его проведения — лечащим врачом с оформлением записи в медицинской документации. Лечащий врач (врачебный консилиум), принявший решение и осуществивший неотложное медицинское вмешательство, при первой возможности должен уведомить об этом руководителя организации здравоохранения, а также лиц, указанных в законе «О здравоохранении». Когда физическое и психическое состояние пациента позволит ему выразить свою волю, необходимо предоставить пациенту полную информацию в соответствии с вышеуказанными блоками.

Предоставление информации и получение необходимого добровольного согласия при оказании неотложной медицинской помощи гражданам, признанным в установленном порядке недееспособными, должно осуществляться с письменного согласия их опекунов, в отношении несовершеннолетних — с письменного согласия их законных представителей. Объем предоставляемой информации определяется необходимыми сроками выполнения медицинского вмешательства. После устранения угрозы жизни информация опекунам и законным представителям предоставляется в полном объеме в соответствии с вышеуказанными требованиями.

В соответствии с нормами закона «О здравоохранении» согласие на сложное медицинское вмешательство может быть отозвано пациентом либо лицами, представляющими его законные интересы, и лечащим врачом, за исключением случаев, когда медицинское вмешательство уже началось и его прекращение либо возврат к первоначальному состоянию невозможны или связаны с угрозой для жизни или здоровья пациента. Отзыв согласия на сложное медицинское вмешательство и информация о невозможности удовлетворения отзыва с указанием причин оформляются записью в медицинской документации и подписываются пациентом либо лицами, представляющими его законные интересы, и лечащим врачом. Отзыв согласия на простое медицинское вмешательство осуществляется давшими его лицами. Отметка об отзыве согласия на простое медицинское вмешательство делается медицинским работником в медицинской документации.

Предложенные нами этические рекомендации и правовые стандарты оформления согласия на медицинское вмешательство для удобства восприятия и пользования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Этические рекомендации и правовые стандарты оформления согласия на медицинское вмешательство
Table 1. Ethical guidelines and legal standards for medical consent

СРОКИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И СЛОЖНОСТЬ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	ЮРИДИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТА				недееспособный (признанный в установленном порядке)
	совершеннолетний дееспособный	несовершеннолетний (от 16 до 18 лет)	несовершеннолетний (до 16 лет)	не способный по состоянию здоровья к принятию осознанного решения	
Плановое сложное медицинское вмешательство	<p>1) Определить круг лиц, которым, в соответствии с действующим законодательством, необходимо предоставить информацию о состоянии здоровья пациента и предстоящем медицинском вмешательстве</p> <p>2) Предоставить полную информацию пациенту в форме, соответствующей требованиям медицинской этики и деонтологии, доступной для понимания лицом, не обладающим специальными знаниями в области деонтологии, доступной для понимания лицом, не обладающим специальными знаниями в области здравоохранения.</p> <p>3) Обсудить с пациентом вопросы конфиденциальности полученной информации.</p> <p>4) Оформить письменно полученное у пациента согласие</p>	<p>2) Предоставить полную информацию законным представителям в форме, соответствующей требованиям медицинской этики и деонтологии, доступной для понимания лицом, не обладающим специальными знаниями в области здравоохранения. По просьбе несовершеннолетнего, в целях осознанного выполнения им медицинских предписаний, по согласованию с его законным представителем, лечащим врачом несовершеннолетнему предоставляется информация о состоянии его здоровья и выбранных методах оказания медицинской помощи в доступной для его возраста форме, с учетом психофизиологической зрелости и эмоционального состояния пациента.</p> <p>3) Обсудить с законными представителями вопросы конфиденциальности полученной информации.</p> <p>4) Оформить письменно полученное согласие вышестоящими лицами</p>	<p>2) Предоставить полную информацию (родителям, совершеннолетним детям, родным братьям (сестрам), внукам, деду (бабуке)) в форме, соответствующей требованиям медицинской этики и деонтологии, доступной для понимания лицом, не обладающим специальными знаниями в области здравоохранения. При возможности к принятию осознанного решения, предоставить ему полную информацию относительно выполнения медицинского вмешательства.</p> <p>3) Обсудить с супругом (супругой) или ближайшими родственниками вопросы конфиденциальности полученной информации.</p> <p>4) Оформить письменно полученное согласие вышестоящими лицами</p>	<p>2) Предоставить полную информацию опекунам в форме, соответствующей требованиям медицинской этики и деонтологии, доступной для понимания лицами, не обладающими специальными знаниями в области здравоохранения.</p> <p>3) Обсудить с опекунами вопросы конфиденциальности полученной информации.</p> <p>4) Оформить письменно полученное согласие вышестоящими лицами</p>	
	Неотложное сложное медицинское вмешательство	<p>2) Предоставить пациенту предварительную информацию в объеме, зависящем от срочности медицинского вмешательства. Пациент должен четко представлять, что риск отказа от медицинского вмешательства значительно превышает</p>	<p>2) Предоставить предварительную информацию в объеме, зависящем от срочности медицинского вмешательства; при их отсутствии или невозможности установления согласия, решение принимается лечащим врачом (врачебный консилиум), принимающий решение и осуществляющий неотложное медицинское вмешательство.</p>	<p>2) Предоставить супругу (супруге) или одному из близких родственников предварительную информацию в объеме, зависящем от срочности медицинского вмешательства. При их отсутствии или невозможности установить их местонахождение решение принимается врачебным консилиумом; при невозможности его проведения — лечащим врачом</p>	<p>2) Предоставить предварительную информацию опекунам в объеме, зависящем от срочности медицинского вмешательства. При отсутствии опекунов или невозможности установить их местонахождение решение принимается врачебным консилиумом; при невозможности его проведения — лечащим врачом</p>

Окончание таблицы 1
End of Table 1

СРОКИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И СЛОЖНОСТЬ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	ЮРИДИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТА			
	совершеннолетний дееспособный	несовершеннолетний (от 16 до 18 лет)	несовершеннолетний (до 16 лет)	не способный по состоянию здоровья к принятию осознанного решения
Простое медицинское вмешательство	<p>таковой при выполнении самого вмешательства. После устранения угрозы жизни информация пациенту предоставляется в полном объеме.</p> <p>3) Обсудить с пациентом вопросы конфиденциальности полученной информации.</p> <p>4) Оформить письменно полученное у пациента согласие</p>	<p>при первой возможности должен уведомить об этом руководителя организации здравоохранения, а также законных представителей с привлечением им полной информации относительно выполненного медицинского вмешательства.</p> <p>3) Обсудить с законными представителями вопросы конфиденциальности полученной информации.</p> <p>4) Оформить письменно полученное у пациента согласие</p>	<p>при первой возможности уведомить об этом руководителя организации здравоохранения, а также законных представителей относительно выполненного медицинского вмешательства.</p> <p>3) Обсудить с супругом (супругой) или ближайшими родственниками вопросы конфиденциальности полученной информации.</p> <p>4) Оформить письменно полученное согласие вышеуказанными лицами</p>	<p>с оформлением записи в медицинской документации. Лечащий врач (врачебный консилиум), принявший решение и осуществивший неотложное медицинское вмешательство, при первой возможности должен уведомить об этом руководителя организации здравоохранения, а также законных представителей.</p> <p>При возникновении у пациента способности к принятию осознанного решения, ему предоставляется полная информация о выполненном медицинском вмешательстве.</p> <p>3) Обсудить с супругом (супругой) или ближайшими родственниками вопросы конфиденциальности полученной информации.</p> <p>4) Оформить письменно полученное согласие вышеуказанными лицами</p>
	<p>Отметить в медицинской документации устное согласие пациента после предоставления интересующей его информации относительно простого медицинского вмешательства</p>	<p>Отметить в медицинской документации устное согласие супруга (супруга) или одного из близких родственников после предоставления интересующей их информации о простом медицинском вмешательстве</p>	<p>Отметить в медицинской документации устное согласие супруга (супруга) или одного из близких родственников после предоставления интересующей их информации о простом медицинском вмешательстве</p>	<p>Оформлением записи в медицинской документации. Лечащий врач (врачебный консилиум), принявший решение и осуществивший неотложное медицинское вмешательство, при первой возможности должен уведомить об этом руководителя организации здравоохранения, а также законных представителей им полной информации относительно выполненного медицинского вмешательства.</p> <p>3) Обсудить с опекунами вопросы конфиденциальности полученной информации.</p> <p>4) Оформить письменно полученное согласие вышеуказанными лицами</p>
<p>Отзыв согласия на медицинское вмешательство (статья 44 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» от 20.06.2008 г. № 363-З)</p> <p>Согласие на сложное медицинское вмешательство может быть отозвано пациентом либо лицами, представляющими его законные интересы, и лечащим врачом, за исключением случаев, когда медицинское вмешательство уже началось и его прекращение либо возврат к первоначальному состоянию невозможно или связаны с угрозой для жизни или здоровья пациента. Отзыв согласия на сложное медицинское вмешательство и информация о невозможности удовлетворения отзыва с указанием причин оформляются записью в медицинской документации и подписываются пациентом либо лицами, представляющими его законные интересы, и лечащим врачом. Отзыв согласия на простое медицинское вмешательство осуществляется медицинским работником в медицинской документации</p>				

В практической деятельности при получении согласия пациента на медицинское вмешательство возникают вопросы относительно того, какая часть информации должна быть предоставлена письменной, а какая может быть передана в устной форме.

По мнению профессора С. Г. Стеценко, преимуществами устной формы информирования пациента перед медицинским вмешательством являются: 1) простота реализации законного права пациента; 2) укрепление доверия между врачом и пациентом; 3) возможность гибкого общения для достижения максимального осмысления пациентом медицинской информации [9]. Однако исследованиями П. Мицичека (1987) установлено, что при устной передаче информации возникшую мысль, идею необходимо сначала сформулировать в словесном виде (внутренняя речь), а уж затем перевести во внешнюю речь, т. е. высказать. Произнесенная речь должна быть услышана, воспринята, осознана и зафиксирована в памяти. На каждом из перечисленных этапов информационного обмена происходят потери и искажения информации. Величина этих потерь определяется общим несовершенством человеческой речи, невозможностью полно и точно воплотить мысль в словесные формы и доходит в среднем до 75–80 % от исходного объема. А если учесть степень доверия или недоверия к конкретному медицинскому работнику, эмоциональное и физическое состояние пациента (страх, тревога, депрессия, острая боль, черепно-мозговая травма, интоксикация, кровопотеря и т. п.), его личные цели и устремления, то процент потерь или искажения информации увеличивается еще больше [6].

В 80-х гг. прошлого века американские врачи исследовали память пациентов, касающуюся информации по поводу предполагаемой операции на открытом сердце. Все пациенты знали о своей болезни, так как страдали ею в течение многих лет. Все они получили исчерпывающую информацию о предстоящих медицинских вмешательствах. После операции их попросили ответить на следующие вопросы: о диагнозе болезни, качестве хирургического вмешательства, рисках, связанных с операцией, возможных осложнениях, ожидаемых результатах после операции и альтернативных методах лечения. Иначе говоря, вопросы задавались по поводу той информации, которую им предоставили при получении согласия на медицинское вмешательство. Результаты показали очень низкое запоминание: 16 % пациентов вообще отрицали, что перед операцией с ними была проведена беседа. Другие сообщили неверные детали. На первом этапе опросов — в ближайшем послеоперационном периоде — было обнаружено, что пациенты помнят примерно 42 % предоставленной им информации. На втором этапе исследования — в отдаленном по-

слеоперационном периоде — пациенты смогли воспроизвести только 29 % предоставленной им перед вмешательством информации [14].

Преимуществами письменной формы информирования пациента перед медицинским вмешательством, по мнению С. Г. Стеценко, являются:

1. Возможность пациента самостоятельно ознакомиться с медицинской информацией перед принятием решения.

2. Возможность врача заблаговременно подготовить форму согласия пациента на медицинское вмешательство в соответствии с медицинскими и юридическими требованиями и учетом индивидуальных особенностей пациента.

3. Повышение ответственности медицинского работника и пациента в процессе принятия решения о необходимости и объеме медицинского вмешательства при оформлении письменной юридической формы.

4. Возможность использования письменной формы согласия в процессе досудебных и судебных разбирательств при возникновении конфликта [9].

По нашему мнению, информация блока А может быть предоставлена в устной форме, за исключением диагноза. В онкологической практике допустимо его написание в завуалированной форме — «образование», «заболевание» соответствующей локализации без упоминания о злокачественности. Это не будет противоречить требованиям законодательства и оградит пациента от излишней эмоциональной нагрузки.

Способ оформления предоставляемой пациенту информации блока В зависит, на наш взгляд, от срочности оказания медицинской помощи. В неотложной ситуации, при оказании помощи при угрожающих жизни состояниях нет необходимости (и достаточного времени) в полном перечислении и письменной фиксации всех рисков развития осложнений, подробном описании предстоящего вмешательства и т. д. Однако пациент должен знать о возможном изменении хода медицинского вмешательства ввиду возникновения непредвиденных и непрогнозируемых до начала его выполнения обстоятельств (необходимости перехода от эндоскопических методик к открытым, выполнения резекции или экстирпации органа, выведения стомы, ампутации конечности и т. д.). При этом название предполагаемого вмешательства должно быть написано самим пациентом или по его просьбе врачом. Плановое медицинское вмешательство ввиду достаточности необходимого для принятия решения времени должно быть подробным образом описано врачом с обязательным оформлением результатов информирования пациента или его законных представителей в письменном виде. Данное требование мы обосновываем тем, что

плановое медицинское вмешательство, как правило, выполняется с целью улучшения качества жизни, а не устранения угрозы для нее. Пациент на основании полученной в полном объеме информации может самостоятельно определить необходимые сроки выполнения медицинского вмешательства либо отказаться от него. Задача врача — предоставить пациенту полную, объективную информацию, помочь ему в принятии решения, а не выполнить вмешательство «любой ценой». Письменная форма предоставляемых пациенту или его законным представителям сведений будет соответствовать наиболее полной объективизации информационного обмена в системе «врач – пациент». Медицинские вмешательства, выполняемые на платной основе (в том числе в пластической или эстетической хирургии), требуют еще более тщательного подхода в плане информирования пациента. На наш взгляд, необходимо разработать отдельные формы информированного добровольного согласия для каждого медицинского вмешательства в отдельности с их подробной характеристикой и присущими только им особенностями. Это позволит снизить частоту возникновения конфликтов из-за несоответствия результатов вмешательства ожиданиям пациента.

Информация третьего блока (блок С) в обязательном порядке должна предоставляться пациенту в стандартном (унифицированном) виде и не требовать от врача затрат времени на их составление. Часть этой информации может быть предоставлена в договоре о возмездном оказании услуг, если таковой заключается с пациентом. В этом случае наряду с указанием финансовых условий выполнения медицинского вмешательства оговариваются обязанности пациента и его права на защиту своих законных интересов как в процессе выполнения медицинского вмешательства, так и после него.

Нерешенным остается вопрос о том, на какие именно вмешательства должно оформляться письменное или устное согласие пациента.

В медицинской практике применяются как лечебные, так и диагностические вмешательства, отличающиеся сложностью и опасностью для здоровья и жизни пациента, но существуют и другие виды вмешательств, не представляющие прямой угрозы для здоровья, а тем более жизни пациента. Требовать от медицинских работников получения согласия пациента на все вмешательства не реалистично и бессмысленно. Это приведет к пустой трате времени на заполнение медицинской документации и к бюрократизации работы врачей.

На наш взгляд, не может быть определяющим разграничение вмешательств, требующих отдельного согласия, по признакам: диагностическое или лечебное, инвазивное или неинвазивное, терапевтическое или хирургическое и т. д. Существует

немало диагностических медицинских вмешательств, требующих не меньшей осторожности и представляющих не меньшую опасность при проведении, чем отдельные терапевтические вмешательства: пункция органов брюшной или грудной полости, функциональные пробы и т. п.

Основным признаком, определяющим необходимость получения отдельного согласия пациента на медицинское вмешательство, является наличие непосредственной опасности самого вмешательства или высокой степени вероятности возникновения осложнений, представляющих угрозу для здоровья и жизни пациента, способных привести к стойкому ухудшению качества его жизни. Это касается осложнений, развитие которых возможно в ходе выполнения медицинского вмешательства или в ближайшее после его проведения время.

Менее опасные медицинские вмешательства, не представляющие непосредственной опасности для жизни и здоровья (простые медицинские вмешательства), не способные привести к стойкому ухудшению качества жизни, могут быть представлены в комплексе диагностических и лечебных мероприятий. Согласие пациента на их выполнение должно быть получено при обсуждении общего плана лечебно-диагностического процесса.

Перечень простых медицинских вмешательств утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.05.2011, № 49 «Об установлении перечня простых медицинских вмешательств» [5].

Всего в Перечне указано 1104 вида простых медицинских вмешательств, к которым, например, относится изотопная ренография (в литературных источниках описаны осложнения данного исследования, вплоть до смерти пациента); внутривенное введение лекарственных средств; постановка очистительной клизмы, постановка газоотводной трубки; пеленание новорожденного; инъекционная анестезия; электрокардиостимуляция; электросудорожная терапия и др.

Как видно, список представлен совершенно разнообразными (простыми, с использованием сложной медицинской техники, применением радиоактивных веществ) медицинскими вмешательствами, несущими в себе потенциальную опасность для пациента и ответственность для врача.

Важным вопросом, касающимся предоставления пациенту информации, является правомерность частичного сокрытия ее медицинским работником. По нашему мнению, несообщение определенной информации пациенту правомерно в случае наличия у него смертельного заболевания с целью уберечь его от тяжелых моральных страданий. Однако при таком подходе могут возникнуть не менее сложные ситуации этико-правового и медицинского характера. Так, несообщение

пациенту истинного диагноза может повлечь отказ пациента от выполнения необходимых лечебных или профилактических действий, спровоцировать несоблюдение им медицинских предписаний. Введенный в заблуждение пациент может отказаться от совершения определенных действий: составления завещания, окончания важных дел и др. Решением проблемы в такой ситуации является использование медицинским работником при сообщении информации пациенту тактики «разумного пациента», способного самостоятельно определять объем получаемых сведений. В данном случае право пациента на получение информации ставится выше обязанности медицинского работника предоставить ее. Иными словами, при настойчивом требовании пациента сообщить всю правду о его диагнозе медицинский работник в интересах пациента обязан это сделать.

На основании всего вышеизложенного нами предложено следующее определение информированного добровольного согласия: «Информированное добровольное согласие — это осознанное решение пациента или лиц, представляющих его законные интересы, в отношении медицинского вмешательства, предваряющее его, полученное на основании предоставленной медицинским работником полной и достоверной информации относительно состояния здоровья и необходимых действий диагностического или лечебно-профилактического характера, в форме, соответствующей нормам медицинской этики и деонтологии, доступной для понимания лица, не обладающего специальными знаниями в области здравоохранения».

Большую медицинскую, этическую и правовую проблему представляет собой отказ пациента или его законных представителей, опекунов, близких родственников от медицинского вмешательства. Особенно сложной данная ситуация становится в случаях оказания медицинской помощи при угрожающих жизни состояниях. Причинами отказа пациента или лиц, представляющих его законные интересы, чаще всего являются следующие:

- страх перед предстоящим медицинским вмешательством;
- алкогольное или наркотическое опьянение;
- недооценка тяжести своего состояния;
- неспособность принять соответствующее решение в силу возраста или низкого интеллекта;
- невозможность адекватной оценки происходящего по причине психического или физического состояния;
- религиозные убеждения.

По данным различных авторов, треть пациентов (33,1 %) клиник заявили, что хотя бы раз в своей жизни пользовались правом отказаться от медицинского вмешательства. 80 % врачей ответили, что им приходилось сталкиваться с пациентами, которые отказывались от медицинско-

го вмешательства. В половине случаев отказы пациентов были следствием страха (51,8 %). На втором месте среди причин отказов была названа некомпетентность медработников (41,4 %). По религиозным соображениям отказывались от услуг медработников 14,4 % пациентов [4].

Отказ от медицинского вмешательства может быть заявлен как самим пациентом, так и лицами, представляющими его интересы, а также медицинскими работниками.

Врач может отказать пациенту в выполнении того или иного вмешательства по причине отсутствия показаний или ввиду тяжести состояния пациента, не позволяющего в данный момент выполнить определенное действие с лечебной или диагностической целью. Более того, в случае несоблюдения пациентом врачебных предписаний или правил внутреннего распорядка организации здравоохранения для пациентов лечащий врач с разрешения руководителя организации здравоохранения может отказаться от оказания медицинской помощи пациенту, если это не угрожает его жизни или здоровью окружающих. Ответственность за организацию дальнейшего оказания медицинской помощи пациенту возлагается на руководителя организации здравоохранения в соответствии с действующим законодательством.

Неправомерный отказ пациенту медицинским работником в выполнении вмешательства может быть квалифицирован как уголовное преступление («Неоказание помощи больному» — ст. 161 Уголовного кодекса Республики Беларусь).

Для практической деятельности наиболее актуален отказ самого пациента или лиц, представляющих его законные интересы, от медицинского вмешательства.

Возможные причины отказа были указаны выше. На действия медицинских работников решающее значение оказывают срочность и сложность предстоящего медицинского вмешательства, а также юридический статус лица, заявившего отказ.

При любых обстоятельствах обязанностью медицинского работника является разъяснение в доступной форме пациенту либо лицам, представляющим его законные интересы, последствий отказа от медицинского вмешательства. Отказ от сложного медицинского вмешательства должен быть оформлен письменно, с подписью пациента (или лиц, представляющих его законные интересы) и лечащего врача. Отказ от простого медицинского вмешательства также фиксируется в медицинской документации.

В постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.12.2008 № 224 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения врачебных консультаций (консилиумов)» (в ред. постановлений Минздрава от 12.01.2011

№ 4, от 10.12.2014 № 92, от 27.05.2021 № 63) указывается, что необходимостью проведения врачебного консилиума является в том числе разрешение конфликтных ситуаций между врачом и пациентом (или его законным представителем), возникших в процессе оказания медицинской помощи, нарушение пациентом больничного режима. По нашему мнению, отказ от медицинского вмешательства является разновидностью конфликта в системе «медицинский работник – пациент». Поэтому проведение консилиума в данной ситуации является необходимым. При оказании плановой медицинской помощи лечащий врач фиксирует дату отказа и предлагает возможные альтернативные методы диагностики или лечения. При оказании неотложной помощи указывается точное время отказа от медицинского вмешательства, проводится необходимая посиндромная терапия (как правило, противошоковые мероприятия, направленные на уменьшение синдрома эндогенной интоксикации, циркуляторной гипоксии и т. д.).

В отношении несовершеннолетних пациентов, а также лиц, не способных по своему психическому или физическому состоянию к принятию осознанного решения, недееспособных граждан, решение об отказе выполнить им медицинское вмешательство принимается лицами, представляющими их законные интересы. Случай подобного отказа представляет собой сложную этическо-правовую коллизию. По сути, это эвтаназия, решение о которой принимается лицом, в чьи обязанности входит соблюдать интересы пациента, не способного выразить свою волю. Положение усугубляется тем, что, как правило, решение принимается некомпетентным в вопросах медицины лицом. Но в соответствии с законодательством эвтаназия в Республике Беларусь запрещена. Поэтому, по нашему мнению, необходимо законодательно закрепить право организаций здравоохранения обращаться в суд при угрозе жизни лицу, не имеющему самостоятельного права на выражение согласия / отказа от медицинского вмешательства, путем внесения соответствующего дополнения в закон «О здравоохранении». По решению суда медицинский работник сможет выполнить вмешательство несовершеннолетнему или недееспособному гражданину вопреки воле его законных представителей. Сейчас же, несмотря на формальное существование такого права у организации здравоохранения, практическая реализация его сомнительна. Затрата времени, необходимая для принятия судебного решения, может привести к тому, что медицинское вмешательство уже не может быть выполнено по причине смерти пациента. В отношении несовершеннолетнего гражданина в случае отказа законных представителей от выполнения ему необходимого вмешательства нужно рассматривать

данную ситуацию как социально опасное положение, в котором оказался несовершеннолетний.

На основании этого медицинские работники и иные заинтересованные лица должны руководствоваться Декретом Президента Республики Беларусь от 24.11.2006 № 18, позволяющим уполномоченным представителям государства изъять ребенка у законных представителей и далее действовать в интересах несовершеннолетнего (выполнить экстренное медицинское вмешательство).

Данная проблема, на наш взгляд, требует глубокого изучения юристами и медиками с целью определения более действенных механизмов ее решения.

Предложенные нами этические рекомендации и медико-правовые стандарты оформления отказа от медицинского вмешательства представлены в таблице 2.

В целом, процесс принятия решения о согласии на выполнение медицинского вмешательства или отказе от него накладывает определенные обязательства как на медицинских работников, так и на пациента или лиц, представляющих его законные интересы.

При оказании медицинской помощи пациент несет ответственность:

- за предоставление медицинскому работнику полной, достоверной информации, необходимой для правильного выбора медицинского вмешательства;
- осознанное согласие на медицинское вмешательство;
- неукоснительное выполнение назначений и рекомендаций медицинских работников.

Медицинский работник принимает на себя ответственность:

- за подбор и предоставление объективной информации о целесообразности предлагаемого вмешательства, его эффективности, степени вероятности возникновения осложнений;
- четкое соблюдение протоколов диагностики и лечения, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь;
- научно обоснованное, компетентное профессиональное решение по выбору медицинского вмешательства, оптимального для данного пациента, с учетом его индивидуальных особенностей и возможностей конкретного медицинского учреждения;
- качественное выполнение медицинского вмешательства, направленного на достижение наилучшего для пациента результата;
- неукоснительное соблюдение прав и законных интересов пациента при решении вопросов о необходимой коррекции медицинского вмешательства;
- возложение на себя обязанностей по защите прав и законных интересов пациента при оказании медицинской помощи.

Таблица 2. Этические рекомендации и медико-правовые стандарты оформления отказа от медицинского вмешательства
Table 2. Ethical recommendations and medico-legal standards for refusal from medical intervention

СРОКИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И СЛОЖНОСТЬ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	ЮРИДИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛИЦА, ЗАЯВИВШЕГО ОТКАЗ ОТ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА		
	совершеннолетний дееспособный	законные представители несовершеннолетнего пациента	законные представители пациента, не способного по состоянию здоровья к принятию осознанного решения
Плановое сложное медицинское вмешательство	<p>Мероприятия этико-деонтологического характера</p> <p>Предоставить полную информацию о состоянии здоровья пациента и планируемых лечебно-диагностических мероприятиях. Выяснить причины отказа, попытаться их устранить. Разъяснить в доступной форме пациенту либо лицам, представляющим его законные интересы, последствия отказа от медицинского вмешательства. Во время общения строго соблюдать нормы медицинской этики и деонтологии, учитывать личностные характеристики пациента или его законных представителей. Привлечь к обсуждению необходимости медицинского вмешательства лиц, которым пациент разрешил сообщать информацию, составляющую врачебную тайну. Допускается сообщение истинного диагноза неизлечимого или смертельно опасного заболевания, если иное вызвало отказ от медицинского вмешательства.</p> <p>Мероприятия организационно-правового характера</p> <p>Письменно зафиксировать факт отказа с указанием причин, даты и сути разъяснительной беседы с пациентами или лицами, представляющими его законные интересы. Факт отказа подписывается пациентом или лицами, представляющими его законные интересы. Проинформировать о факте отказа администрацию организации здравоохранения, провести врачебный консилиум. Поставить пациента на диспансерный учет (в соответствии с регламентирующими нормативно-правовыми документами), определить дату повторного осмотра. Каждый последующий отказ оформлять в соответствии с вышеуказанными требованиями.</p> <p>Мероприятия медицинского характера</p> <p>Четко обосновать в медицинской документации необходимость выполнения медицинского вмешательства. Проводить лечебно-диагностические мероприятия в соответствии с протоколами диагностики и лечения, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ), в пределах полученного на их выполнение согласия пациента или лиц, представляющих его законные интересы. Предложить альтернативные, разрешенные к применению МЗ РБ, лечебно-диагностические методы</p>		
	Неотложное сложное медицинское вмешательство	<p>Мероприятия этико-деонтологического характера</p> <p>См. плановое сложное вмешательство. + При угрожающих жизни состояниях пациент или его законные представители предупреждаются о возможном смертельном исходе заболевания в случае отказа от необходимого медицинского вмешательства.</p> <p>Мероприятия организационно-правового характера</p> <p>См. плановое сложное вмешательство. + Указывать точное время отказа при каждом последующем осмотре пациента, в т. ч. получения согласия на медицинское вмешательство и начала его выполнения. При оказании медицинской помощи несовершеннолетним или недееспособным в случае реальной угрозы для их жизни и наличии отказа от выполнения вмешательства, заявленного лицами, представляющими их законные интересы, медицинская организация вправе обратиться в суд и получить по решению суда разрешение на выполнение медицинского вмешательства. При жизнеугрожающих ситуациях рассматривается как социально опасное положение, в котором оказался несовершеннолетний. Медицинские работники и иные заинтересованные лица должны руководствоваться Декретом Президента Республики Беларусь от 24 ноября 2006 г. №18, позволяющего уполномоченным представителям государства изъять ребенка у законных представителей и далее действовать в интересах несовершеннолетнего (выполнить экстренное медицинское вмешательство)</p>	

Окончание таблицы 2
End of Table 2

ЮРИДИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛИЦА, ЗАЯВИВШЕГО ОТКАЗ ОТ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА				
СРОКИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И СЛОЖНОСТЬ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	совершеннолетний дееспособный	законные представители несовершеннолетнего пациента	законные представители пациента, не способного по состоянию здоровья к принятию осознанного решения	злекуны пациента, признанного в законном порядке недееспособным
	<p>Мероприятия медицинского характера</p> <p>См. плановое медицинское вмешательство. + Проводить объективную оценку тяжести состояния пациента с использованием оценочных шкал (SAPS II, APACHE II и др.). В исключительных случаях, установленных МЗ РБ, в интересах пациента допускается применение научно обоснованных, но еще не разрешенных к применению в установленном законодательством Республики Беларусь порядке методов оказания медицинской помощи. Применение данных методов допускается только с письменного согласия пациента или лиц, представляющих его законные интересы. При их отсутствии или невозможности установить их местонахождение решение принимается врачебным консилиумом; при невозможности его проведения – лечащим врачом с оформлением записи в медицинской документации. Лечащий врач (врачебный консилиум), принявший решение и осуществивший данное медицинское вмешательство, при первой возможности должен уведомить об этом руководителя организации здравоохранения, а также законных представителей</p>			
Простое медицинское вмешательство	<p>Отказ от простого медицинского вмешательства, заявленный пациентом или его законными представителями, оформляется записью в медицинской документации. При отказе от простого медицинского вмешательства, пациенту либо лицам, представляющим его законные интересы, лечащим врачом в доступной форме должны быть разъяснены вероятные последствия отказа. Если отказ от простого медицинского вмешательства исключает возможность выполнения сложного медицинского вмешательства, алгоритм действий лечащего врача должен соответствовать вышеописанным мероприятиям</p>			

Заключение

На основании всего вышеизложенного четкое оформление согласия и отказа в отношении медицинского вмешательства следует рассматривать как важнейшую этико-деонтологическую и организационно-правовую необходимость при

оказании качественной медицинской помощи. Соблюдение медицинскими работниками этических рекомендаций и правовых стандартов позволит значительно нивелировать риски конфликтных ситуаций и избежать их последствий.

Список литературы / References

1. Васильева Е.Е. Институт добровольного информированного согласия пациента на медицинское вмешательство в российском и американском праве. *Журнал российского права*. 2004;(9):136-141. [дата обращения 2023 апрель 30]. Режим доступа: <https://jrnorma.ru/articles/article-1981.pdf?1684746785>
Vasilyeva EE. The Institute of Voluntary Informed Consent of a Patient to Medical Intervention in Russian and American Law. *Journal of Russian Law*. 2004;(9):136-141. [date of access 2023 April 30]. Available from: <https://jrnorma.ru/articles/article-1981.pdf?1684746785> (In Russ.).
2. Дадвани С.А., Кузнецов Н.А. Проблема информированного согласия в медицине. *Хирургия*. 2000;(4):63-66.
Dadvani SA, Kuznetsov SA. The problem of informed consent in medicine. *Surgery*. 2000;(4.):63-66 (In Russ.).
3. Микирчичан Г.Л., Шепилов В.В. Деонтологические взгляды хирургов -ангиологов (по данным социологического опроса). *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1998;157(6):89-92.
Mikirtichan GL, Shepilov VV. Deontological views of surgeons-angiologists (according to a sociological survey). *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekov*. 1998;157(6):89-92. (In Russ.).
4. Назарова И.Б. Деформализация закона в системе оказания медицинской помощи. СПб.: Питер; 2003. 110 с.
Nazarova IB. Deformalization of the law in the system of medical care. St. Petersburg: Piter; 2003. 110 p. (In Russ.).
5. Об установлении перечня простых медицинских вмешательств [Электронный ресурс]: постановление министерства здравоохранения Республики Беларусь, 31 мая 2011 г., № 49. [дата обращения 2023 апрель 30]. Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=332880
On establishing a list of simple medical interventions [Electronic resource]: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, May 31, 2011, No. 49. [date of access 2023 April 30]. Available from: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=332880 (In Russ.).
6. Пищита А.Н., Гончаров Н.Г., Стеценко С.Г. Реализация прав пациентов на добровольное информированное согласие. В: Правовые и этические основы медицинской деятельности: международное измерение и национальные традиции: материалы Всерос. науч.-практ. конф., Самара 2004 г. Самара: СамГМУ; 2004. с. 176-178.
Pishchita AN, Goncharov NG, Stetsenko SG. Implementation of the rights of patients to voluntary informed consent. In: Legal and ethical foundations of medical activity: international dimension and national traditions: materials of vseros. scientific-practical. conf., Samara 2004. Samara: SamGMU; 2004, p. 176-178. (In Russ.).
7. «Об утверждении инструкции о порядке проведения врачебных консультаций (консилиумов)» [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 20 декабря 2008 г., № 224. [дата обращения 2023 апрель 30]. Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=332343
“On approval of instructions on the procedure for conducting medical consultations (conciliiums)” [Electronic resource]: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated December 20, 2008 No. 224. [date of access 2023 April 30]. Available from: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=332343 (In Russ.).
8. Седова Н.Н. Философия человека и медицина. Диалектика материального и идеального в познании сущности здоровья и болезни: совещание по философским проблемам современной медицины. Казань: КазМед; 1998. с. 86-89.
Sedova NN. Philosophy of man and medicine. Dialectics of the material and ideal in the knowledge of the essence of health and disease: a meeting on the philosophical problems of modern medicine. Kazan: KazMed; 1998. p 86-89.
9. Стеценко С.Г. Медицинское право. СПб.: Юридический центр Пресс; 2004. 260 с.
Stetsenko SG. Medical law: textbook. St. Petersburg: Legal Center Press; 2004. 260 p. (In Russ.).
10. Стеценко С.Г., Пищита А.Н., Гончаров Н.Г. Очерки медицинского права. М.: ЦКБ РАН; 2004. 191 с.
Stetsenko SG, Pishchita AN, Goncharov NG. Essays on medical law. M.: TsKB RAN; 2004. 191 p. (In Russ.).
11. Тищенко П.Д. Врач и пациент: типы и формы взаимоотношений: учеб. пособие. М.: Прогресс-Традиция; 2008. 158 с.
Tishchenko PD. Doctor and Patient: Types and Forms of Relationships: Textbook Moscow: Progress-Tradition; 2008. 158 p.
12. Redden ME, Barer DC, Meisel A. Plastic Reconstr. Surg. *Lancet*. 1985. p. 270-276.
13. Richardson R. Fearful Symmetry. Organ Transplantation: Meanings and Realities. University of Wisconsin Press, Madison; 1996. 78 p.
14. Zeichner, B. The role of Unconscious Conflict in Informed Consent. Bulletin of the American. *Academy of Psychiatry and Law*. 1985;13(3):286-288.

Информация об авторе / Information about authors

Чередниченко Дмитрий Владимирович, заместитель директора по медицинской экспертизе и реабилитации, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3336-4103>
e-mail: zmicer75@yandex.by

Dmitry V. Cherednichenko, Deputy Director for Medical Examination and Rehabilitation, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3336-4103>
e-mail: zmicer75@yandex.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Чередниченко Дмитрий Владимирович
e-mail: zmicer75@yandex.by

Dmitry V. Cherednichenko
e-mail: zmicer75@yandex.by

Поступила в редакцию / Received 17.05.2023
Поступила после рецензирования / Accepted 19.05.2023
Принята к публикации / Revised 05.06.2023

УДК 618.146-007.63:[618.346+618.14-022]-08
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-16>



Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря и внутриматочной инфекции

Т. Н. Захаренкова¹, А. В. Кругликова², Е. А. Воронкова²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская городская клиническая больница № 3, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье описывается клинический случай течения и ведения беременности, осложненной истмико-цервикальной недостаточностью с пролабированием плодного пузыря и формированием «сладжа» в околоплодных водах у первобеременной пациентки на сроке 20–21 неделя. Поэтапное применение антибактериальной терапии и гормональной поддержки микронизированным прогестероном, последующий хирургический серкляж и установка разгружающего акушерского pessaria позволили пролонгировать беременность до 284 дней и родоразрешить женщину через естественные родовые пути новорожденным без признаков внутриутробной инфекции.

Ключевые слова: невынашивание беременности, истмико-цервикальная недостаточность, пролабирование плодного пузыря, хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности, внутриматочная инфекция

Вклад авторов. Захаренкова Т.Н.: концепция и дизайн исследования, ведение пациентки, анализ полученных данных, обсуждение результатов исследования, написание статьи, утверждение рукописи для публикации; Кругликова А.В.: анализ полученных данных, обсуждение результатов исследования, обзор публикаций по теме исследования; Воронкова Е.А.: редактирование материала, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Захаренкова Т.Н., Кругликова А.В., Воронкова Е.А. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря и внутриматочной инфекции. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):128–134. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-16>

Correction of cervical insufficiency during prolapse of the fetal bladder and intrauterine infection

Tatsiana N. Zakharenkova¹, Anna V. Kruglikova², Elizabeth A. Voronkova²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Belarus

Abstract

This article describes a clinical case of the course and management of pregnancy complicated by cervical insufficiency with prolapse of the fetal bladder and formation of “sludge” in the amniotic fluid at 20–21 weeks of pregnancy. Gradual use of antibacterial therapy and hormonal support with micronized progesterone, subsequent surgical serclage and the installation of an unloading obstetric pessary allowed to prolong pregnancy to 284 days and to deliver through the natural birth canal with a newborn without signs of intrauterine infection.

Keywords: miscarriage; cervical insufficiency; prolapse of the fetal bladder; surgical correction of cervical insufficiency, intrauterine infection

Author contributions. Zakharenkova T.N.: concept and design of the research, patient management, analysis of the data, discussion of the results of the research, writing an article, approval of the manuscript for publication; Kruglikova A.V.: analysis of the data, discussion of the research results, review of publications on the research topic; Voronkova E.A.: editing of material, discussion of data, review of publications on the topic of the article.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. Study conducted without sponsorship.

For citation: Zakharenkova TN, Kruglikova AV, Voronkova EA. Correction of cervical insufficiency during prolapse of the fetal bladder and intrauterine infection. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):128–134. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-16>

Введение

Одной из важнейших задач практического акушерства была и остается проблема предупреждения ранних преждевременных родов. Этиология преждевременных родов многофакторная, однако наиболее распространенными причинами потерь беременности на сроках 22–28 недель являются инфекционные факторы и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), часто сопровождающие друг друга [1]. Укорочение и открытие шейки матки при ИЦН происходит при отсутствии схваткообразных болей внизу живота и других выраженных симптомов, что затрудняет раннюю диагностику ИЦН. Через измененную шейку матки происходит колонизация микроорганизмами области внутреннего зева с последующим развитием гистологического хориоамнионита, инфицированием околоплодных вод, реализацией внутриутробной инфекции плода [2]. Условно-патогенные микроорганизмы способны вырабатывать протеазы, которые разрушают коллаген плодных оболочек, вызывая их разрыв и подтекание амниотической жидкости. На фоне восходящей микробной инвазии повышается продукция провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками и простагландинов, что приводит к сократительной активности миометрия и дальнейшему структурно-функциональному изменению шейки матки [3]. Установлено, что у женщин с преждевременным ремоделированием шейки матки частота инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта в 6 раз выше, чем при нормальном состоянии шейки матки [2].

Поздний самопроизвольный выкидыш и ранние пороки развития (ПР) являются значимым фактором риска последующих потерь беременности и требуют особых подходов для профилактики невынашивания беременности. В исследовании Мерсер В. М. и соавт. было показано, что последующая беременность не будет пролонгирована более 28 недель без своевременной коррекции причинных факторов, если предыдущая беременность закончилась на сроке 23–27 недель [4]. Так как именно ИЦН является основной причиной потерь беременности во втором триместре, то ее ранняя диагностика составляет основу адекватного ведения пациенток группы высокого риска по невынашиванию беременности. При этом золотым стандартом диагностики ИЦН является трансвагинальное ультразвуковое сканирование шейки матки в положении пациентки лежа, после опорожнения мочевого пузыря, когда визуализируется укорочение сомкнутой части шейки матки, изменение анатомии внутреннего зева, расширение цервикального канала с пролабированием плодных оболочек в

его просвет [5]. При трансвагинальном ультразвуковом исследовании (ТВУЗИ) можно определить наличие взвеси в нижнем полюсе плодного пузыря, представляющей собой бактериальный сгусток (сладж) — признак внутриматочной инфекции [6].

На сегодняшний день методы лечения ИЦН весьма дискуссионны. Согласно рекомендациям Американского общества акушеров-гинекологов, именно хирургическая коррекция ИЦН признана терапией выбора у женщин с наличием в анамнезе ПР и динамическим изменением длины шейки матки и внутреннего зева по данным трансвагинального УЗИ [7]. В то же время у женщин только с короткой шейкой матки хирургический серкляж по сравнению с лечением вагинальным прогестероном не снижает риск ПР [8]. Совсем другая ситуация при ИЦН, осложненной пролабированием плодных оболочек. Опыт российских и зарубежных коллег показывает преимущество активной хирургической тактики ведения таких пациенток по сравнению с консервативным лечением. Экстренное ушивание (серкляж) шейки матки при пролабировании плодного пузыря позволяет продлить беременность в среднем на 8–10 недель, в то время как консервативное ведение пролонгирует беременность на 1–1,5 недели [9, 10, 11, 12]. Длительность пролонгирования беременности зависит от хирургической техники серкляжа, наличия хориоамнионита и сократительной активности матки. Поэтому для повышения эффективности хирургического лечения предложены модификации заправления плодного пузыря (с помощью катетера Фолея, нередко после амниоцентеза с целью уменьшения напряженности плодного пузыря), модификации ушивания шейки матки двойным круговым швом, П-образными швами. Важное значение имеет введение токолитиков для снижения тонуса миометрия и антибиотиков для снижения риска инфицирования [11, 12]. Кроме того, продолжается поиск возможных воспалительных, ангиогенных и связанных с внеклеточным матриксом медиаторов в амниотической жидкости, определяющих успех экстренного серкляжа при ИЦН [13]. Следовательно, весьма актуальным вопросом является адекватность как предоперационного обследования и подготовки, так и ведения послеоперационного периода у пациенток с ИЦН, осложненной пролабированием плодных оболочек.

Случай из клинической практики

Наблюдение и лечение данной пациентки, анализ клинико-лабораторных результатов проводились авторами статьи. От пациентки было получено информированное согласие на публикацию материала без приведения паспортных

данных и конкретных дат диагностики гинекологической патологии и госпитализации. Все временные периоды в анамнезе указаны относительно времени наступления настоящей беременности.

Пациентка Н., 30 лет. Из анамнеза жизни: вредных привычек нет, перенесла ветряную оспу, острые респираторные вирусные инфекции. Из сопутствующих соматических заболеваний отмечает аутоиммунный тиреоидит (АИТ), эутиреоз. Гинекологический анамнез отягощен: первичное бесплодие в течение двух лет (настоящая беременность спонтанная); радиоволновая конизация шейки матки по поводу неуточненной ее патологии 3 года назад; полип эндометрия (гистероскопическая полипэктомия год назад); фиброаденома правой молочной железы (секторальная резекция 12 лет назад); функциональная киста правого яичника год назад (при УЗИ органов малого таза) с положительным эффектом консервативного противовоспалительного лечения.

Менструации с 12 лет, по 5 дней, через 30 дней, регулярные, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 22 лет.

Настоящая беременность первая. Диспансерное наблюдение по беременности с 9 недель. Обследована на сифилис, токсоплазмоз, вирусные гепатиты, хламидиоз — не выявлены.

На сроке 7–8 недель пациентка была экстренно госпитализирована с диагнозом: «Угрожающий выкидыш. Ретроамниальная гематома. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (первичное бесплодие 2 года, радиоволновая конизация шейки матки, децидуальный полип шейки матки). Анемия легкой степени. АИТ, эутиреоз».

При лабораторном обследовании получено: микроскопически в отделяемом влагалища лейкоциты — 10–20 в поле зрения, флора палочковая; в общем анализе крови (ОАК) уровень гемоглобина — 105 г/л, лейкоциты — $9,93 \times 10^9$ /л. Показатели биохимических анализов крови (БАК), коагулограмм и общих анализов мочи (ОАМ) в динамике в пределах референсных значений. Получала лечение: этамзилат по 750 мг в сутки, амоксициллин 500 мг в сутки 7 дней, дидрогестерон по гемостатической схеме.

Лабораторный контроль через 7 дней: гемоглобин — 108 г/л, лейкоциты крови — $8,9 \times 10^9$ /л, в отделяемом влагалища лейкоциты — 4–6 в поле зрения, флора палочковая. В отделяемом цервикального канала выявлен массивный рост *E. coli*, чувствительной к гентамицину, меропенему, амикацину, полимиксину, устойчивой к амоксиклаву, ципрофлоксацину, цефтриаксону, ампициллину. К лечению добавили спазмолитик дротаверин 120 мг в сутки, для улучшения кровообращения в тканях — пентоксифиллин 300 мг

в сутки и веногоник диосмин 600 мг в сутки 1 месяц, хлоргексидина биглюконат 16 мг влагалищные суппозитории 10 дней для лечения вагинита. Выписана с положительным эффектом лечения, без жалоб, при беременности 9–10 недель. После санации влагалища микроскопия отделяемого половых путей без патологических изменений.

При первом скрининговом УЗИ в 12,4 недели врожденных пороков развития плода и другой патологии не выявлено.

На сроках 16–18 недель в связи с угрожающим поздним выкидышем пациентка повторно госпитализирована. При обследовании: микроскопически в отделяемом влагалища лейкоциты — 1–2, флора палочковая, при бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала и мочи рост микрофлоры не получен; ОАК гемоглобин — 116 г/л, лейкоциты — 11×10^9 /л; патологических изменений в БАК, коагулограмме не выявлено; в ОАМ лейкоциты — 6–8 в поле зрения, бактерии — незначительно, в анализе мочи по Нечипоренко — лейкоциты — 3×10^6 /л. Через 5 дней ОАМ без патологических изменений, лейкоциты в крови — $12,4 \times 10^9$ /л.

При ТВУЗИ: сомкнутая часть шейки матки — 30 мм, внутренний зев V-образной формы, расширен до 9 мм. Заключение: ИЦН.

Полученное лечение: микронизированный прогестерон 200 мг 2 раза в сутки вагинально, магний и В₆ по 2 таблетки 3 раза в сутки, витамин Е 200 мг в сутки, папаверин 20 мг/мл — 2 мл внутримышечно 2 раза в сутки, сульфат магния 250 мг/мл — 20 мл внутривенно. Для коррекции ИЦН был установлен акушерский разгружающий пессарий. Пациентка выписана без жалоб.

При УЗИ-скрининге в 20,4 недели диагностирована низкая плацентация (плацента расположена по передней стенке матки, край плаценты на 2,5 см выше внутреннего зева), при ТВУЗИ отмечено укорочение сомкнутой части шейки матки до 15 мм, внутренний зев U-образной формы — 10,3 мм. Пациентка продолжила амбулаторно получать микронизированный прогестерон вагинально по 400 мг в сутки.

При ТВУЗИ через 2 недели сомкнутая часть шейки матки — 5 мм, цервикальный канал расширен до 15 мм на всем протяжении. В нижнем полюсе плодного пузыря визуализируется взвесь.

В связи с дальнейшим прогрессированием ИЦН пациентка была экстренно госпитализирована с диагнозом «Беременность 22,4 недели. Угрожающие преждевременные роды. ИЦН, корригированная пессарием. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Анемия легкой степени. АИТ, эутиреоз. Низкая плацентация».

При бактериоскопии отделяемого из влагалища лейкоциты — 5–8 в поле зрения, фло-

ра палочковая. Бактериологический посев из цервикального канала на флору роста не дал. В ОАК гемоглобин — 108 г/л, лейкоциты — $13,86 \times 10^9$ /л, палочкоядерные формы — 10 %, концентрация С-реактивного белка — 1,5 мкг/мл. Коагулограмма, ОАМ без патологических изменений. Пациентка осмотрена консилиумом врачей. При осмотре в зеркалах: до наружного зева шейки матки пролабируют плодные оболочки. Извлечен пессарий. В связи с прогрессированием ИЦН, пролабированием плодного пузыря пациентке показан экстренный хирургический серкляж. Однако учитывая признаки внутриматочной инфекции (лабораторные критерии воспалительного процесса — лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, сладж в околоплодных водах), решено до серкляжа провести антибактериальное лечение с клинико-лабораторным мониторингом и последующим решением вопроса о возможности хирургической коррекции ИЦН.

Пациентка получила цефотаксим по 1,0 г 2 раза в сутки внутривенно, метронидазол 5 мг/мл — 100 мл 3 раза в сутки внутривенно, была увеличена доза микронизированного прогестерона до 800 мг в сутки. Через 7 дней в связи с увеличением СРБ до 11,4 мкг/мл, повышением доли палочкоядерных лейкоцитов до 23 % при лейкоцитозе $11,6 \times 10^9$ /л по решению консилиума с привлечением клинического фармаколога проведена замена антибиотиков на меропенем по 1000 мг 3 раза в сутки внутривенно.

К 10-м суткам антибиотикотерапии при ТВУЗИ сладж амниотической жидкости перестал визуализироваться, сомкнутая часть шейки матки — 5 мм, цервикальный канал расширен до 20 мм. При осмотре в зеркалах влажная часть шейки матки практически отсутствует, плодные оболочки пролабируют до уровня наружного зева. СРБ — 12,3 мкг/мл, лейкоцитоз крови — $10,72 \times 10^9$ /л. На данном этапе, учитывая срок беременности 23,5 недели, положительный эффект антибактериальной терапии, пролабирование плодных оболочек, консилиумом принято решение провести хирургическую коррекцию ИЦН.

Под спинномозговой анестезией после создания положения Тренделенбурга и опорожнения мочевого пузыря пациентки в асептических условиях шейка матки была фиксирована двумя пулевыми щипцами отдельно за переднюю и заднюю губу. Плодный пузырь заправлен за внутренний зев шейки матки влажным плотным марлевым тампоном. На шейку матки в области переходной складки (область предполагаемого внутреннего зева) на расстоянии 2 и 1,5 см от наружного зева наложены соответственно два шва: подслизистый круговой шов и П-образный шов. В качестве шовного материала использо-

вали плетеный шелк с силиконовым покрытием (USP 1, Metric 4, 75 см) на колющей игле 40 мм $\frac{1}{2}$. При затягивании кругового шва аккуратно извлечен тампон, удерживающий плодный пузырь. Согласно нашему опыту, такое сочетание швов позволяет максимально сузить цервикальный канал, не нарушая кровообращения в шейке матки, и минимизировать риск повторного пролабирования плодных оболочек. Швы завязаны в переднем своде. После серкляжа цервикальный канал не пропускал расширитель Гегара № 6, избыточного цианоза шейки матки, прорезывания швов, кровотечения не было. В послеоперационном периоде с целью снижения тонуса миометрия пациентке вводили: сульфат магния 250 мг/мл — 5–10 г в сутки внутривенно, 800 мг микронизированного прогестерона в 1–2-е сутки с последующим снижением дозы до 400 мг вагинально. Для профилактики инфекционных осложнений проводили обработку швов спиртовым раствором хлорофиллипта экстракта густого 12,5 мкг/мл, продолжили внутривенное введение меропенема, препаратов железа с целью коррекции анемии легкой степени.

При контрольной ТВУЗИ через сутки после проведения серкляжа сомкнутая часть шейки матки составила 22 мм, внутренний зев расширен до 10 мм, пролабирование плодных оболочек на 15 мм до уровня шва.

При динамическом лабораторном мониторинге отмечалось увеличение СРБ с 4,9 мкг/мл в 1-е сутки после операции до 17,0 мкг/мл к 6-м суткам с последующим снижением до 2,6 мкг/мл к 8-м суткам. Лейкоцитоз крови увеличился до $13,09 \times 10^9$ /л в 1-е сутки, палочкоядерные лейкоциты составили 15 %, с последующим снижением лейкоцитоза до $10,5 \times 10^9$ /л и палочкоядерных — до 5 % к 7-м суткам после операции. Гемоглобин крови был в пределах 95–108 г/л.

На сроке 25–26 недель (8-е сутки после хирургической коррекции ИЦН) для дальнейшего лечения пациентка была переведена на третий технологический уровень оказания перинатальной помощи. При лабораторном обследовании: в ОАК уровень гемоглобина составил 114 г/л, лейкоциты крови — $13,4 \times 10^9$ /л, в ОАМ лейкоциты — 10–12 в поле зрения, СРБ — 4,3 мкг/мл. При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала выделен *Enterococcus spp.* 10^5 КОЕ/мл. В динамике через 7 дней получен рост *Enterococcus spp.* в титре 10^5 КОЕ/мл и *Klebsiela spp.* в титре 10^7 КОЕ/мл. Бактериологическое исследование мочи выявило рост *Klebsiela spp.* 10^6 КОЕ/мл, чувствительной к имипенему, ципрофлоксацину, амикацину, амоксицилину, цефеперазону/сульбактаму, и *E. coli* 10^4 КОЕ/мл, чувствительной к нитрофурану, резистентной к ципрофлоксацину.

ТВУЗИ: сомкнутая часть шейки матки — 16 мм, внутренний зев расширен до 16 мм. При плацентометрии — плацента однородная, количество околоплодных вод — норма, сладж не визуализируется.

Назначена сохраняющая беременность терапия и лечение инфекции мочевыводящих путей. Проведено антибактериальное лечение амоксициллином внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 7 дней, фосфомицином по 3 г дважды; курс профилактики респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном внутримышечно 24 г на курс; микронизированный прогестерон 200 мг в сутки вагинально на ночь. Для санации влагалища применяли комплексный препарат, содержащий неомицина сульфат 65 000 МЕ, тернидазол 0,2 г, нистатин 100 000 МЕ и преднизолон 0,003 г, по 1 влагалищной таблетке на ночь 10 дней. Выписана пациентка в удовлетворительном состоянии.

На сроке беременности 28 недель при УЗИ выявлено низкое расположение головки плода и отсутствие других патологических изменений. Учитывая завершение санации влагалища и отсутствие клинико-лабораторных данных об инфекции урогенитального тракта, в том числе отрицательный рост микроорганизмов при бактериологии, пациентке был введен акушерский разгружающий пессарий.

На УЗИ-скрининге третьего триместра в 33–34 недели плод соответствует сроку гестации, предполагаемая масса плода — 2340 г, плацента неоднородная по структуре, толщиной 33 мм, на 12 см выше внутреннего зева, количество околоплодных вод нормальное.

В сроке 35 недель гестации при бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала был получен рост *Enterococcus faecalis* в титре 10^8 КОЕ/мл, по поводу чего пациентка получила местное лечение комплексным лекарственным средством, содержащим неомицина сульфат 35 000 МЕ, полимиксина В сульфат 35 000 МЕ и нистатина 100 000 МЕ в вагинальных капсулах по 1 капсуле на ночь 12 дней.

На сроке 37 недель гестации пациентке был удален акушерский разгружающий пессарий и снят шов с шейки матки.

Для родоподготовки и родоразрешения пациентка госпитализирована с диагнозом «Беременность 40,1 недели (281 день). ИЦН (пессарий удален, шов снят). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (первичное бесплодие 2 года, радиоволновая конизация шейки матки). АИТ, эутиреоз». Клинико-лабораторное обследование патологических изменений не выявило. При УЗИ плода зафиксировано снижение индекса амниотической жидкости. Учитывая жало-

бы пациентки на периодическую тянущую боль внизу живота, зрелую шейку матки (6 баллов по шкале Бишопа), маловодие и срок гестации 284 дня, консилиумом врачей было принято решение начать родоиндукцию путем ранней амниотомии. При вскрытии плодных оболочек излились светлые околоплодные воды. Роды протекали без осложнений и травматизма. Общая продолжительность родов составила 7 часов 30 минут: первого периода — 6 часов 45 минут, второго — 35 минут, третьего — 10 минут.

Пациентка родила живого доношенного ребенка женского пола массой 3860 г с оценкой по шкале Апгар — 8/8 баллов. Послед отделился и выделился самостоятельно. Общая кровопотеря в родах составила 200 мл. В послеродовом периоде развилась лохиометра, в связи с чем выполнен кюретаж полости матки на фоне профилактического внутривенного введения цефазолина 2 г. Лабораторные показатели ОАК, БАК, ОАМ в пределах нормы. Новорожденного наблюдали в группе риска внутриутробной инфекции учитывая осложненное течение беременности. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии с ребенком на 7-е сутки.

Заключение

Описанный клинический случай показывает, что не всегда развитию ИЦН предшествует наличие факторов риска, а ситуация с ИЦН, осложненной внутриматочной инфекцией, является крайне сложной в плане выбора тактики ведения беременности. При пролабиривании плодного пузыря во влагалище, когда показан экстренный хирургический серкляж, эффективность его проведения без амниоцентеза и получения прямых данных об отсутствии инфекции и воспаления в полости матки является сомнительной. Выявление при ТВУЗИ сладжа в околоплодных водах следует рассматривать как признак внутриматочной инфекции и противопоказание к серкляжу шейки матки и установке пессария, а также является показанием к системному антибактериальному лечению с учетом чувствительности выделенных из половых путей микроорганизмов, с предпочтительно внутривенным введением антибиотиков. На период проведения лечения внутриматочной инфекции показано применение микронизированного прогестерона с увеличением его дозы, предпочтительно вагинально даже при необходимости параллельной санации влагалища. Техника серкляжа при пролабиривании плодного пузыря должна обеспечивать бережное его заправление, отсутствие ущемления оболочек в шве и препятствовать повторному пролабириванию оболочек. Длина фактически

формируемой шейки матки должна быть максимально возможной, что способствует прежде всего механическому разобщению влажной и маточной микрофлоры, формированию слизистой «пробки». Рациональному ведению послеперационного периода с постоянным контролем и коррекцией биоценоза урогенитального тракта,

дальнейшей оценкой состояния шейки матки и положения швов (при ТВУЗИ), при необходимости уменьшением давления подлежащей части плода на область внутреннего зева с помощью разгружающего акушерского pessaria принадлежит важная роль в профилактике ПР и внутриутробной инфекции.

Список литературы / References

- Mönckeberg M, Valdés R, Kusanovic J, Schepeler M, Nien J, Pertossi E et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019;47(5):500-509. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0388>
- Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Алиханова Е.С., Семёнов Ю.А. Цервико-вагинальные инфекции при истмико-цервикальной недостаточности. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):61-67. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-61-67>
- Dolgushina VF, Kurnosenko IV, Alihanova ES, Semyonov YuA. Cervical and Vaginal Infections in Insufficiencia Istmico-cervical. *Doktor.Ru*. 2021;20(1):61-67. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-61-67>
- Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Романова Л.А., Матухин В.И., Логунова М.А., Сабыржанова К.А. Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов. *Педиатр*. 2019;10(4):97-101. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED10497-101>
- Ruhlyada NN, Tajc AN, Romanova LA, Matuhin VI, Logunova MA, Sabyrzhanova KA. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm birth. *Pediatr*. 2019;10(4):97-101. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/PED10497-101>
- Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5):1216-1221. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70111-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70111-0)
- Souka AP, Papastefanou I, Pilalis A, Kassanos D, Papadopoulos G. Implementation of universal screening for preterm delivery by mid-trimester cervical-length measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Mar;53(3):396-401. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.19050>
- Захаренкова Т.Н. Тактика ведения беременности со сладжем в околоплодных водах. *Охрана материнства и детства*. 2022;2(40):23-28. Zakharenkova TN. Management of pregnancy with amniotic fluid sludge. *Ohrana maternstva i detstva*. 2022;2(40):23-28. (In Russ.).
- ACOG Practice Bulletin №142. Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014 Feb;123(2 Pt 1):372-379. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc>
- Wood AM, Dotters-Katz SK, Hughes BL. Cervical Cerclage versus Vaginal Progesterone for Management of Short Cervix in Low-Risk Women. *Am J Perinatol*. 2019 Jan;36(2):111-117. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668547>
- Рыбников С.В., Неретин А.К., Рудаева Е.В., Пачгин И.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Ошлыкова А.М. Ведение пациентки с пролабированием плодного пузыря при истмико-цервикальной недостаточности (клинический случай). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;3(86):107-110. DOI: <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-107-110>
- Rybnikov SV, Neretin AK, Rudaeva EV, Pachgin IV, Mozes VG, Elgina SI, Oshlykova AM. Management of a patient with fruit bladder in isthmic-cervical insufficiency (clinical case). *Mat i ditya v Kuzbasse*. 2021;3(86):107-110. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-107-110>
- Shivani D, Quek BH, Tan PL, Shephali T. Does rescue cerclage work? *J. Perinat Med*. 2018;46(8): 876-880. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0311>
- Цхай В.Б., Дудина А.Ю., Кочетова Е.А., Лобанова Т.Т., Реодко С.В., Михайлова А.В. и др. Сравнительный анализ эффективности хирургической и консервативной тактики у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью при пролабировании плодного пузыря. *Акушерство и гинекология*. 2019;(6):63-69. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.63-69>
- Chaj VB, Dudina AYU, Kochetova EA, Lobanova TT, Reodko SV, Mihajlova AV, et al. Comparative analysis of the effectiveness of surgical and conservative tactics in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency for fetal bladder prolapse. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(6):63-69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.63-69>
- Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К. Экстренный серкляж: показания, противопоказания, возможности медикаментозного лечения. *Доктор.Ру*. 2019;11(166):11-13. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-11-13>
- Tetruashvili NK, Agadzhanova AA, Milusheva AK. Emergency serclage: indications, contraindications, and medication options. *Doktor.Ru*. 2019;11(166):11-13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-11-13>
- Lee K-N, Park KH, Kim YM, Cho I, Kim TE. Prediction of emergency cerclage outcomes in women with cervical insufficiency: The role of inflammatory, angiogenic, and extracellular matrix-related proteins in amniotic fluid. *PLoS One*. 2022 May 10;17(5):e0268291. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268291>

Информация об авторах / Information about authors

Захаренкова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

e-mail: tera03@yandex.ru

Кругликова Анна Викторовна, врач акушер-гинеколог, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-4368>

e-mail: ann-krug@yandex.by

Tatsiana N. Zakharenkova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

e-mail: tera03@yandex.ru

Anna V. Kruglikova, Gynecologist, Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-4368>

e-mail: ann-krug@yandex.by

Воронкова Елизавета Андреевна, врач акушер-гинеколог, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0193-6380>
e-mail: hajluk@mail.ru

Elizabeth A. Voronkova, Gynecologist, Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Belaruss
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0193-6380>
e-mail: hajluk@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Захаренкова Татьяна Николаевна
e-mail: tera03@yandex.ru

Tatsiana N. Zakharenkova
e-mail: tera03@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 10.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 28.03.2023

Принята к публикации / Revised 05.06.2023

УДК 616.36-004.1+616.36-002-097]-008-08

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-17>

Перекрестный синдром в гепатологии

О. А. Ярмоленко¹, Е. Г. Малаева¹, И. Л. Мамченко¹, Т. В. Алейникова¹,
Л. А. Кобрусева², И. А. Худяков², М. Н. Меньшакова², Е. И. Малащенко²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская городская клиническая больница № 3, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Аутоиммунные заболевания печени — это неоднородная группа заболеваний, при которых иммунные клетки и антитела организма направлены против собственных компонентов ткани печени. Основными заболеваниями из этой группы являются: аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит. Чаще всего встречаются классические моноварианты заболевания, но в ряде случаев наблюдаются проявления сразу двух форм из группы аутоиммунных заболеваний печени. Для описания таких состояний используется термин «перекрестный синдром» (Overlap syndrome). В статье представлен клинический случай сочетания ПБХ и АИГ — один из наиболее часто встречающихся в практике перекрестных синдромов.

Ключевые слова: *первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, перекрестный синдром, клинический случай*

Вклад авторов. Ярмоленко О.А.: обзор публикаций по теме статьи, подготовка текста статьи; Малаева Е.Г.: редактирование статьи, проверка критически важного содержания; Мамченко И.Л.: анализ клинического случая, клиническое наблюдение за пациентом; Алейникова Т.В.: анализ данных статьи; Кобрусева Л.А.: описание клинического случая, клиническое наблюдение за пациентом; Худяков И.А.: анализ данных статьи, предоставление материала, обсуждение данных; Меньшакова М.Н., Малащенко Е.И.: анализ данных статьи, предоставление материала, обсуждение данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ярмоленко О.А., Малаева Е.Г., Мамченко И.Л., Алейникова Т.В., Кобрусева Л.А., Худяков И.А., Меньшакова М.Н., Малащенко Е.И. Перекрестный синдром в гепатологии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(2):135–140. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-17>

Overlap syndrome in hepatology

Olga A. Yarmolenko¹, Ekaterina G. Malaeva¹, Inna L. Mamchenko¹,
Tetyana V. Aleynykova¹, Larisa A. Kobruseva², Ivan A. Khudyakov²,
Marina N. Menshakova², Elena I. Malaschenko²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel City Clinical Hospital No.3, Gomel, Belarus

Abstract

Autoimmune liver disease is a heterogeneous group of diseases in which the body's immune cells and antibodies are directed against its own components of the liver tissue. The main diseases from this group are: autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis. Most often there are classical monovariants of the disease, but in some cases, manifestations of two forms from the autoimmune liver disease are observed at once. The term “overlap syndrome” is used to describe such conditions. The article presents a clinical case of a combination of PBC and AIH, one of the most common overlapping syndromes in practice.

Most often there are classical monovariants of the disease, but in some cases there are manifestations of two forms of autoimmune liver diseases. Overlap syndrome is a term used to describe these conditions. This article presents a clinical case of a combination of PBC and AIH, one of the most common cross-linked syndromes in practice.

Keywords: *primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, overlap-syndrome, clinical case*

Author contributions. Yarmolenko O.A.: reviewing publications on the topic of the article, preparing of the text of the article; Malaeva E.G.: editing of the text of the article, checking critical content; Mamchenko I.L.: analysis of the clinical case, clinical observation of the patient; Aleynykova T.V.: analysis of the article data; Kobruseva L.A.: presenting the

clinical case, clinical observation of the patient; Khudyakov I.A.: analysis of the article data, providing materials for the article, discussing data; Menshakova M.N.: analysis of the article data, providing materials for the article, discussing data; Malashenko E.I.: analysis of the article data, providing materials for the article, discussing data.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Yarmolenko VA, Malaeva EG, Mamchenko IL, Aleinikova TV, Kobruseva LA, Khudyakov IA, Menshakova MN, Malashenko EI. Cross syndrome in hepatology. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):135–140. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-17>

Введение

Первичный билиарный холангит, ранее известный как первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — редкое аутоиммунное холестатическое заболевание печени, поражающее преимущественно женщин, в 95 % случаев в возрасте от 30 до 65 лет. По многочисленным опубликованным данным, в мире одна из каждой 1000 женщин старше 40 лет страдает ПБХ. Заболеваемость составляет приблизительно 1–2 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность — 1,9–40,2 на 100 тыс. человек [1]. АИГ — хроническое аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, благоприятным ответом на иммуносупрессивную терапию. Преимущественно болеют женщины, распространенность составляет 16–18 случаев на 100 тыс. жителей Европы. Встречается в любом возрастном периоде, пик заболеваемости приходится на подростковый и зрелый возраст [2]. АИГ и ПБХ имеют определенные сходства и различия. У 1/4 пациентов с АИГ дебют заболевания напоминает картину острого вирусного гепатита: резкая слабость, анорексия, тошнота, выраженная желтуха, иногда лихорадка. В отличие от ПБХ, при АИГ интенсивный кожный зуд не характерен. Для ПБХ в свою очередь не характерна желтуха в дебюте заболевания. Кожный зуд при ПБХ наблюдается более чем у половины пациентов, при этом он может за несколько лет предшествовать развернутой клинической картине. Часто такие пациенты длительно и безуспешно лечатся у дерматолога с диагнозом нейродермита. В финальной стадии заболевания, на фоне нарастания признаков печеночной недостаточности, зуд обычно ослабевает или полностью прекращается [3]. При анализе лабораторных показателей очевидно преобладание маркеров цитолиза при АИГ, в то время как при ПБХ отмечается рост маркеров холестаза, таких как щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза [4, 5]. Патогистологическое исследование при АИГ выявляет перипортальный гепатит; при ПБХ отмечается гистологическая картина хрониче-

ского негнойного гранулематозного лимфоцитарного воспаления мелких желчных протоков. Отличительный признак ПБХ — положительный тест на антимитохондриальные антитела (АМА) в отношении Е2-субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса. Выявление методом иммунофлюоресцентного анализа АМА-М2 в титре 1:40 и больше в сочетании с холестазом высокоспецифично для ПБХ. АМА-серопозитивность отмечается более чем в 90 % случаев ПБХ. Антитела к ядерным антигенам (ANA) обнаруживаются примерно у 30 % пациентов. При высоких значениях ANA нельзя исключить синдром перекреста ПБХ с АИТ (overlap-синдром) [6, 7]. Для обоих заболеваний прослеживается генетическая предрасположенность, реализуемая под влиянием факторов окружающей среды [8]. Таким образом, предположить наличие перекрестного синдрома можно на основании диагностических критериев, характеризующих заболевания АИГ и ПБХ. Своевременное выявление обоих заболеваний позволяет минимизировать риск неблагоприятных исходов [9, 10].

Случай из клинической практики

Пациентка Б., 67 лет, проходила плановое стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении государственного учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» в сентябре 2022 г.

Из анамнеза: считает себя больной с 30 октября 2008 г., когда по возвращении из Турции, где была на отдыхе, у нее внезапно появился выраженный кожный зуд, общая слабость. Обратилась в поликлинику по месту жительства, были назначены лабораторные исследования, по результатам которых выявлен высокий уровень щелочной фосфатазы в крови (2000 Ед/л), гамма-глутамилтранспептидазы (1200 Ед/л). С подозрением на вирусный гепатит была госпитализирована в учреждение «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», после проведенного обследования вирусная этиология заболевания была исключена. В связи с сохраняющимися жалобами и изменениями лабораторных показателей с диагнозом «Хронический ге-

патит неуточненной этиологии» пациентка была направлена в гепатологический центр учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница», где ввиду трудностей диагностики 15 января 2009 г. была выполнена биопсия печени. Патогистологическое заключение по данным биопсии: хронический гепатит неустановленной этиологии, умеренной активности, 2-я стадия. Пациентке было предложено в качестве дообследования провести дуоденальное зондирование для исключения паразитарного поражения билиарного тракта. При исследовании желчи обнаружены яйца печеночной двуустки (*Fasciola hepatica*), выставлен диагноз фасциолеза, назначено лечение, после которого произошла элиминация паразита из организма. В последующие 5 лет сохранялись клинико-лабораторные признаки заболевания, многократно проходила курсы стационарного лечения, иммунологическое обследование на предмет аутоиммунных заболеваний (2010), однако диагноз не был верифицирован. В 2014 г. в связи с очередным ухудшением самочувствия направлена на лечение в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», где было рекомендовано повторно пройти панель тестов на аутоиммунное поражение печени. Результаты обследования от 25.11.2014: анти-AMA-M2 — отрицательные, анти-LKM-1 — отрицательные, анти-LC — отрицательные, анти-SLA/LP — отрицательные, пограничное повышение SS-A, резко положительные Ro-52 (антитела к рибонуклеопротеинам, часто встречающиеся при таких заболеваниях, как системная красная волчанка, ПБЦ, синдром Шегрена). Таким образом, не было обнаружено классического для ПБЦ повышения AMA, но был выявлен повышенный титр ANA. Пациентка была направлена на консультацию в Республиканский центр гастроэнтерологии (учреждение здравоохранения «10-я городская клиническая больница», г. Минск), где был выставлен диагноз: «Хронический криптогенный гепатит, средней степени активности, с явлениями выраженного холестаза. Первичный билиарный цирроз? Синдром перекреста с аутоиммунным гепатитом? (ANA+). Гиперферритинемия. Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма». Было рекомендовано продолжить начатое в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» лечение препаратами урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) (1250 мг в сутки), глюкокортикоидами по схеме с постепенным снижением дозы до 2 г метилпреднизолона в сутки; проведение повторного расширенного

анализа крови на скрининг аутоиммунных заболеваний печени, проведение повторной биопсии печени. Пациентка была включена в регистр редких и наследственных заболеваний печени. Данные повторной биопсии печени от 03.11.2015 г.: в микропрепарате фрагмент ткани печени с выраженным полиморфизмом ядер гепатоцитов, очаговой жировой дистрофией (менее 5 %), а также круглоклеточной инфильтрацией единственного портального тракта. Соединительнотканная прослойка, признаки холестаза, некрозы, накопление железа отсутствуют. Заключение: гистологическая картина свидетельствует о гепатите, однако из-за качества материала (один портальный тракт) нельзя высказаться в пользу той или иной нозологии. В 2015 г. при последующем осмотре в Республиканском гепатологическом центре рекомендуется постепенная отмена приема преднизолона по схеме в связи с отсутствием значимого эффекта от лечения с последующим переходом на прием азатиоприна 50 мг в сутки в сочетании с УДХК в прежней дозе. На фоне приема азатиоприна отмечается выраженная положительная динамика, снижение лабораторных показателей холестаза, отсутствие кожного зуда. В последующем пациентка ежегодно (до 2020 г.) наблюдается в Республиканском центре гастроэнтерологии, проходит плановое стационарное лечение в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3»; отмечается стабилизация состояния и лабораторных показателей со стороны печени. Пациентка продолжает принимать азатиоприн (50 мг в сутки), препараты УДХК (6 капсул в сутки), препараты кальция и витамина D₃, гиполипидемическую терапию, левотироксин натрия 125 мг в сутки.

В последнем консультативном заключении Республиканского центра гастроэнтерологии, датированном 25 февраля 2020 г., по результатам динамического наблюдения пациентки выставлен диагноз: «Первичный билиарный холангит, перекрест с аутоиммунным гепатитом (AMA-, ANA+), симптоматическая стадия с легкой биохимической активностью и выраженным холестазом по лабораторным данным, резистентностью к монотерапии УДХК, резистентностью к кортикостероидам, с положительной динамикой на фоне комбинированной терапии УДХК + азатиоприн, F3 по данным эластографии печени (от 12.2018 г.). Вторичный остеопороз (Т-критерий 3,2) на фоне ПБХ, АИГ. Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма».

Объективные данные на момент последней госпитализации в государственное учреждение

здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3»: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД — 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС — 70 в минуту. АД — 140/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул кашицеобразный, 3 раза в сутки. Диурез в норме. Периферических отеков нет.

Общий анализ крови: эритроциты — $4,82 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 147 г/л, тромбоциты — $220 \times 10^9/л$, лейкоциты — $5,0 \times 10^9/л$, эозинофилы — 1 %, палочкоядерные нейтрофилы — 1 %, сегментоядерные нейтрофилы — 66 %, лимфоциты — 25 %, моноциты — 7 %, скорость оседания эритроцитов — 21 мм/ч. Глюкоза крови — 4,0 ммоль/л. Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, реакция мочи кислая, удельный вес мочи — 1016, белок не обнаружен, сахар не обнаружен; микроскопия осадка мочи: плоский эпителий — 1-3 клетки в поле зрения, лейкоциты — 0-1 в поле зрения. Биохимический анализ крови (БАК): аланинаминотрансфераза (АЛАТ) — 64 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСАТ) — 25 ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 404 ед/л, общий билирубин — 24 мкмоль/л, прямой билирубин — 3 мкмоль/л, мочевины — 6,6 ммоль/л, холестерин — 8,3 ммоль/л, креатинин — 76 мкмоль/л, общий белок — 72,8 г/л, альфа-амилаза — 66 ЕД/л, ферритин — 536 мкг/л, гамма-глутамилтранспептидаза — 421 ЕД/л. Ультразвуковое исследование печени: печень с четким, ровным контуром, косой вертикальный размер — 130 мм, краниокаудальный размер — 140 мм. Эхогенность печени повышена, структура печени однородная. Воротная вена не расширена, общий желчный проток — до 6 мм. Желчный пузырь — 70–30, обычной формы. Заключение ультразвукового исследования печени: диффузные изменения печени. Заключение эзофагогастродуоденоскопии: аксиальная грыжа 1-й степени, хронический смешанный гастрит.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует наличие перекрестных заболеваний гепатобилиарной системы: ПБХ/АИГ. Первым клиническим проявлением патологии у пациентки в возрасте 53 лет был внезапно возникший выраженный кожный зуд без явлений желтухи. Клиническая картина заболевания соответствует классическому проявлению ПБХ, уровень щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы чрезвы-

чайно высок в дебюте заболевания, что также характерно для ПБХ, однако АМА, которые являются специфичным и высокочувствительным индикатором ПБХ, не определяются, т. е. ПБХ в данном случае АМА-негативный. Выявленные у пациентки антинуклеарные антитела не противоречат диагнозу ПБХ (АМА-, АНА+), однако высокие титры данного показателя говорят в пользу АИГ, кроме того, субъединица Ro52 более специфична для АИГ 1-го типа, чем для ПБХ [11, 12]. Патогистологическое описание ткани печени больше свидетельствует в пользу АИГ, однако ввиду недостаточного количества материала данные малоинформативны. Отсутствие ответа на лечение препаратами УДХК также может косвенно указывать на наличие перекрестного синдрома.

Заключение

Перекрестный синдром является достаточно распространенным в практике врача-гастроэнтеролога. Однако пока не удалось достичь консенсуса по ряду вопросов: начиная от диагностики и заканчивая терапией. Долгое время наличие такого синдрома и вовсе подвергалось сомнению. В международной классификации болезней печени до сих пор нет отдельной рубрики для кодирования перекрестного синдрома как самостоятельного диагноза. Трудности в диагностике объясняются тем, что до настоящего времени не существует стандартизованных диагностических критериев перекрестного синдрома [13]. Согласно парижским критериям, принято считать, что диагноз перекрестного синдрома ПБХ/АИГ правомочен при наличии одновременно не менее двух диагностических критериев ПБХ и не менее двух диагностических критериев АИГ. Отличительные особенности синдрома заключаются в том, что каждое из двух заболеваний может модифицировать другое, привнесит специфические черты в клиническую картину, влияет на течение, прогноз и эффективность терапии. Нужно также помнить, что перекрестный синдром ПБХ/АИГ правомочен, когда признаки обоих заболеваний появляются одновременно, а не последовательно с течением времени. Дополнительные диагностические сложности могут быть обусловлены наличием атипичного течения каждого из двух заболеваний, входящих в перекрестный синдром, нередко противоречивыми данными лабораторной диагностики и техническими сложностями при получении и интерпретации данных биопсии печени.

Список литературы / References

- Jepsen P, Gronbaek L, Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig Dis*. 2015;(33):2-12. DOI: <https://doi.org/10.1159/000440705>
- Ansgar WL. Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита. *Journal of Hepatology*. 2015;(1):111-150. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2015-AIH-RU.pdf>
- Малаева Е.Г. Гастроэнтерология: учебное пособие для студентов субординатуры по терапии учреждения высшего образования по специальности «Лечебное дело». Минск, РБ: Новое знание; 2016. 333 с. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/malaeva-eg-2016.pdf>
Malaeva EG. Gastroenterology: a textbook for students of subordination in therapy of a higher education institution in the specialty «General Medicine». Minsk, RB: Novoe znanie; 2016. 333 p. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/malaeva-eg-2016.pdf>
- Подымова С.Д. Перекрестные синдромы в гепатологии. Экспериментальная и клиническая кардиология. 2013;(4):3-10.
Podymova SD. Overlap Syndrome in hepatology. *Clinical Gastroenterology*. 2013;(4):3-10. (in Russ.).
- Карпищенко А.И. и др. Клиническая лабораторная диагностика заболеваний печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5256-1-LIV-2020-1-464>
Karpishchenko, AI., et al. Clinical laboratory diagnosis of liver and biliary tract diseases: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5256-1-LIV-2020-1-464>
- Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 464 с. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>
Ivashkin VT. Gastroenterology. National leadership. Ed. V.T. Ivashkina, T.L. Lapinoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 464 p. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017;67(10):145-172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
- Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34:265-272. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383726>
- Trivedi PJ, Corpechot C, Pares A, Hirschfield GM. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology*. 2016;63:644-659. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28128>
- Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HL, Invernizzi P, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut*. 2016;65:321-329. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308351>
- You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022;16(1):1-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10276-6>
- Granito A, Muratori P, Quarneri C, Pappas G, Cicola R, Muratori L. Antinuclear antibodies as ancillary markers in primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012;12:65-74. DOI: <https://doi.org/10.1586/erm.11.82>
- Nayagam JS, Miquel R, Joshi D. Overlap Syndrome with Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *EMJ Hepatol*. 2019;7(1):95-104. DOI: <https://doi.org/10.33590/emjhepatol/10313935>

Информация об авторах / Information about the authors

Ярмоленко Ольга Альфредовна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1705-6548>

e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

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

Мамченко Инна Леонидовна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-5011>

e-mail: mamchenkoinnagomel@gmail.com

Алейникова Татьяна Васильевна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-1932>

e-mail: wond-l@mail.ru

Кобрусева Лариса Аркадиевна, заведующий отделением гастроэнтерологии, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2223-8840>

e-mail: gqkb3@mail.gomel.by

Olga A. Yarmolenko, Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine No. 1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1705-6548>

e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

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

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

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Inna L. Mamchenko, Assistant Lecturer of the Department of Internal Medicine No 1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-5011>

e-mail: mamchenkoinnagomel@gmail.com

Tetyana V. Aleynykova, Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine No. 1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-1932>

e-mail: wond-l@mail.ru

Larisa A. Kobrusева, Head of the Gastroenterology Department of Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2223-8840>

e-mail: gqkb3@mail.gomel.by

Худяков Иван Александрович, главный врач ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1708-6333>

Меньшакова Марина Николаевна, заместитель главного врача по медицинской части, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0963-2528>

Малашенко Елена Ивановна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-9235>

Ivan A. Khudyakov, Head Doctor of Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1708-6333>

Marina N. Menshakova, Deputy Head Doctor for Medicine of Gomel City Clinical Hospital No.3, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0963-2528>

Elena I. Malaschenko, Deputy Head Doctor for Organization and Methodology of Gomel City Clinical Hospital No.3, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-9235>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ярмоленко Ольга Альфредовна

e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

Olga A. Yarmolenko

e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 07.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 27.03.2023

Принята к публикации / Revised 05.06.2023

УДК: 618.14-002

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-18>

Эндометриоз пупочного кольца

А. С. Яковенко¹, К. Л. Мурашко¹, В. Н. Беляковский², Е. П. Яковенко³

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

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

³Гомельская городская клиническая больница № 2, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Представить клинический случай диагностики и хирургического лечения одной из форм экстрагенитального эндометриоза — эндометриоза пупочного кольца.

Материалы и методы. Клинический случай пациентки М., 33 лет, с диагностированной и прооперированной эндометриозной гетеротопией в проекции мягких тканей пупочной области.

Результаты. Продемонстрирована вероятная роль миграционной теории патогенеза эндометриоза ввиду отсутствия в анамнезе хирургического лечения в данной зоне.

Заключение. Миграционную теорию патогенеза эндометриоза можно объяснить механизмом ретроградного проникновения клеток эндометрия по кровеносным и/или лимфатическим сосудам из полости малого таза.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриоз пупочного кольца, экстрагенитальный эндометриоз, спонтанный эндометриоз, хирургия эндометриоза

Вклад авторов. Яковенко А.С., Мурашко К.Л., Беляковский В.Н., Яковенко Е.П.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, получение, обработка диагностических и клинических данных, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. При написании статьи внешних источников финансирования не было.

Для цитирования: Яковенко А.С., Мурашко К.Л., Беляковский В.Н., Яковенко Е.П. Эндометриоз пупочного кольца. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):141–145. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-18>

Endometriosis of the umbilical ring

Alexey S. Yakovenko¹, Konstantin L. Murashko¹,
Vasiliy N. Belyakovskiy², Elena P. Yakovenko³

¹Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

³Gomel City Clinical Hospital No. 2, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To present a clinical case of diagnosis and surgical treatment of one of the forms of extragenital endometriosis – umbilical ring endometriosis.

Materials and methods. A clinical case of patient M., 33 years old, female, with diagnosed and operated endometrial heterotopia in the projection of the soft tissues of the umbilical region.

Results. The probable role of the migration theory of the pathogenesis of endometriosis is demonstrated due to the lack of a history of surgical treatment in this area.

Conclusion. The migration theory of the pathogenesis of endometriosis can be explained by the mechanism of retrograde penetration of endometrial cells through blood and/or lymphatic vessels from the pelvic cavity.

Keywords: endometriosis, umbilical ring endometriosis, extragenital endometriosis, spontaneous endometriosis, endometriosis surgery

Author contributions. Yakovenko A.S., Murashko K.L., Belyakovskiy V.N., Yakovenko E.P.: research concept and design, collection of material, receiving, processing of diagnostic and clinical data, editing, discussion of data; verification of critical content, approval the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. There were no external sources of funding when writing the article .

For citation: Yakovenko AS, Murashko KL, Belyakovskiy VN, Yakovenko EP. Endometriosis of the umbilical ring. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):141–145. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-18>

Введение

Эндометриоз — хроническое прогрессирующее гормонозависимое заболевание, отличающееся высокой распространенностью и склонностью к прогрессированию. Патология занимает третье место после воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы и миомы матки. При эндометриозе происходит разрастание и эктопия ткани, по морфологии и функциональным свойствам подобной эндометрию, за пределами полости матки [1, 2]. Данная патология встречается у женщин зрелого возраста с частотой от 5 до 60 %. По данным отечественной и зарубежной литературы, этим заболеванием страдают около 10 % женщин [3]. Наибольшая встречаемость эндометриоза диагностируется в возрастном периоде 30–40 лет [4]. Важно также отметить проявление данной патологии в бессимптомном варианте, что не позволяет оценить истинную распространенность патологического процесса.

Выделяют два варианта эндометриоза: генитальный и экстрагенитальный.

Генитальный эндометриоз, в свою очередь, подразделяется на внутренний, расположенный в теле матки (аденомиоз), и наружный, локализованный в шейке матки, влагалище, яичниках, маточных трубах, брюшине, промежности, ретроцервикальной области.

Экстрагенитальный эндометриоз может быть как самостоятельным состоянием, так и сочетанным проявлением.

В 1989 г. коллективом авторов во главе с Markham S. была предложена классификация экстрагенитального эндометриоза, выделяющая 4 класса, учитывающих расположение процесса: I — кишечный; U — мочевого; L — бронхолегочный; O — иные локализации [2].

Эндометриоз пупочного кольца является одним из самых редких проявлений патологии. По данным мировой литературы частота встречаемости данной формы заболевания колеблется от 0,42 до 4 % случаев экстрагенитального эндометриоза [4, 6].

За 12 лет описано только два случая спонтанного эндометриоза пупочной области [5, 7, 8], что подтверждает факт редкости данной формы экстрагенитального эндометриоза.

По сей день нет единой теории формирования экстрагенитального эндометриоза. По одной из теорий данная патология развивается из-за метаплазии целомической эмбриональной брюшины, с проникновением клеток эндометрия из-за различных факторов: воспаление, травматический генез [9, 10].

Sampson J. считал, что эндометриоз возникает ввиду заноса менструальной крови и закреп-

ления клеток эндометрия в брюшине малого таза и регионарных органов [11].

Еще одной теорией является дизонтогенетический механизм: эндометриоз развивается из-за атипичного расположенных зачатков Мюллера канала, где в процессе эмбриогенеза формируется половой аппарат женщины, в частности эндометрий. В пользу этой теории говорит наличие эндометриоза в сочетании с врожденными аномалиями развития половых органов.

Миграционная теория эндометриоза — проникновение клеток эндометрия через региональные кровеносные сосуды из полости малого таза [12]. Эта теория подтверждается данными, полученными в результате эксперимента, в ходе которого при введении менструальной крови в подкожную клетчатку развивается эндометриоз [13].

Большинство исследователей объясняет локализацию эндометриоза пупочной области лимфотокком, идущим из таза вдоль облитерированных гипогастральных сосудов [11, 14]. Схожим патогенезом обладает процесс метастазирования опухолей яичников и тела матки в параумбиликальной области.

Эндометриоз пупочной области клинически характеризуется наличием образования плотно-эластичной консистенции в параумбиликальной области, размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, с развитием локального отека мягких тканей. Отмечается взаимосвязь появления боли различной интенсивности в зоне образования с менструальным циклом. Частым патогномичным симптомом является выделение крови при надавливании в зоне пальпируемого уплотнения. Дифференциальный диагноз проводится со следующими заболеваниями: грыжами пупочной области, метастатическим поражением мягких тканей, гранулемами, липомами.

Основными методами диагностики являются осмотр, пальпация образования, УЗИ мягких тканей с дуплексным сканированием и органов малого таза, магнитно-резонансная томография зоны интереса [15–17].

Основным методом лечения эндометриоза параумбиликальной локализации является хирургическое иссечение. Частота малигнизации экстрагенитального эндометриоза составляет до 21,3 % [3, 6].

Данный клинический случай представлен с целью увеличения настороженности врачей относительно данной редко встречающейся формы экстрагенитального эндометриоза.

Этический аспект. Авторы благодарят пациентку за разрешение обработки ее персональных данных, публикации ее клинического случая, фотографий, результатов осмотра и обследований, гистологического заключения.

Цель исследования

Представить клинический случай диагностики и хирургического лечения одной из форм экстрагенитального эндометриоза — эндометриоза пупочного кольца.

Материалы и методы

Клинический случай пациентки М., 33 лет, с диагностированной и прооперированной эндемической гетеротопией в проекции мягких тканей пупочной области.

Пациентка М. обратилась на амбулаторный прием к врачу онкологу-хирургу с жалобами на наличие опухоли на коже пупочной области и в подлежащих мягких тканях.

Из анамнеза: образование обнаружила самостоятельно около года назад, отмечает постепенный рост, факт травматизации отрицает. Отмечает связь с менструацией: во время месячных образование увеличивается в объеме, кровоточит, становится болезненным.

Гинекологический анамнез: месячные регулярные с 13 лет, по 5-6 дней, умеренные, безбо-

лезненные, менструальный цикл — 28–29 дней; Акушерско-гинекологический анамнез: беременность — 1; роды — 1: срочные, через естественные родовые пути, без осложнений, 11 лет назад. Лактация в течение года. Хирургических вмешательств на мягких тканях живота и органах брюшной полости не было.

Осмотр: телосложение нормостеническое, рост — 168 см, вес — 77 кг. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Периферических отеков нет. Со стороны органов и систем без особенностей. Пальпируемых объемных образований брюшной полости не выявлено. Периферические лимфоузлы не пальпируются.

Локальный статус: на коже живота в пупочной области определяется объемное образование красного цвета, размером 0,5 см, плотное, прочно спаянное с кожей пупка, без изъязвлений, с ровным контуром. Под ним подкожно пальпируется еще одно подобное шаровидное образование размером 1,5 см (рисунок 1). На коже над пупком имеется след от пирсинга, ход которого не имеет связи с пупочным кольцом.

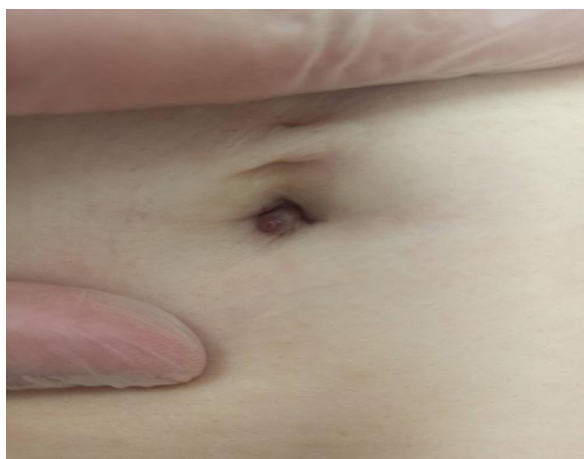


Рисунок 1. Плотное образование красного цвета в проекции мягких тканей пупка
Figure 1. Dense formation of red color in the projection of the soft tissues of the navel

Результаты и обследование

УЗИ органов малого таза: день менструального цикла — 8-й. Мочевой пузырь заполнен достаточно — 150 см³, содержимое однородное, стенка не утолщена, пристеночной патологии нет. Тело матки — размеры: 39 × 19 × 35 мм. Положение матки anteversio/anteflexio. Контуры четкие, ровные. Эхогенность обычная. Структура миометрия однородная. Аркуатные артерии не расширены. Шейка матки — 25 × 15 мм с наличием мелких кист эндоцервикса не более 3 мм.

М-ЭХО — 4 мм пролиферативного типа. Левый яичник — 25 × 15 мм, расположен в типич-

ном месте. Содержит доминантный фолликул до 10 мм. Правый яичник — 25 × 15 мм, расположен в типичном месте. Вены лавовидного сплетения не расширены. Свободной жидкости в заднем дугласовом кармане нет.

УЗИ мягких тканей живота: в области пупка подкожно лоцируется изо-гипоэхогенное образование овальной формы — 13 × 8 мм с четкими ровными контурами, однородной эхоструктуры, на глубине не более 6 мм, аваскулярное при ЦДК — может соответствовать очагу эндометриоза. Пупочное кольцо не расширено.

На основании данных анамнеза, осмотра и инструментальных обследований пациентке был выставлен диагноз «Экстрагенитальный эндометриоз с поражением кожи пупка и мягких тканей окологрудинной области». Было выполнено иссе-

чение очага эндометриоидной эктопии с кожной пластикой (7-й день менструального цикла). Послеоперационный период протекал без особенностей (рисунок 2), рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 8-е сутки.



Рисунок 2. Послеоперационная зона, область первичного натяжения
Figure 2. Postoperative zone, area of primary tension

Результаты гистологического исследования: фиброзированная строма с лимфо-плазмодитарной инфильтрацией, полнокровием сосудов, среди которой определяются скопления гипер-

плазированных эндометриальных желез и участки эндометриальной стромы. Морфологическая картина соответствует экстрагенитальному эндометриозу (рисунок 3).

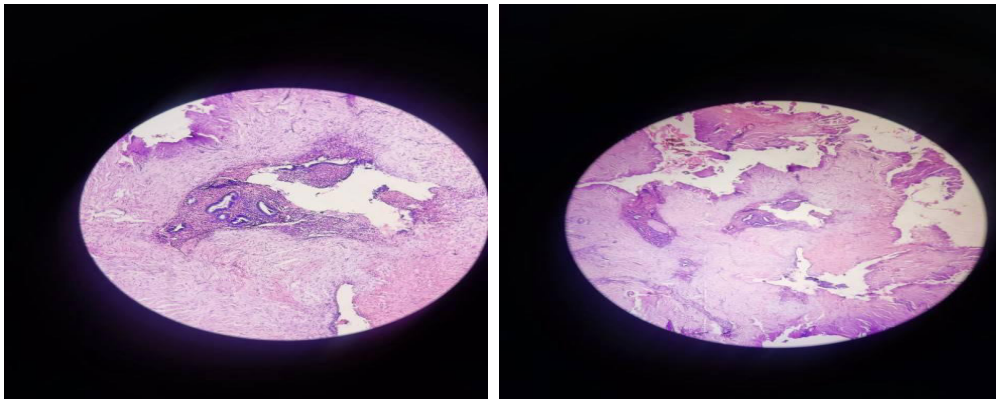


Рисунок 3. Гистологический препарат. Гематоксилин-эозин (×50). Строма с фиброзным компонентом, лимфо-плазмодитарной инфильтрацией, с наличием в полях зрения гиперплазированных эндометриальных желез и участков эндометриального компонента

Figure 3. Histological preparation. Hematoxylin-eosin (x50). Stroma with a fibrous component, lymphoplasmacytic infiltration, with the presence of hyperplastic endometrial glands and areas of the endometrial component in the visual fields

Заключение

Описанный случай можно объяснить теорией миграции эндометриоидных клеток. Из-за отсутствия в анамнезе травмы и хирургического лечения в параумбиликальной области можно предположить механизм гематогенного и/или лимфогенного проникновения клеток эндометрия из полости малого таза.

На сегодняшний день имеет место гиподиагностика экстрагенитального эндометриоза. Причиной этого являются не только редкость данного заболевания, но и неверная оценка его симптомов. Поэтому практическим врачам необходимо помнить о данной патологии в процессе дифференциальной диагностики заболеваний мягких тканей живота.

С целью определения оптимальной тактики лечения необходима дифференциальная диагностика данной патологии с первичными опухолями мягких тканей и кожи, метастазами, пупочной грыжей. Основными критериями постановки

диагноза являются связь выделений из патологического образования с менструальным циклом и типичная морфологическая картина патологического субстрата. Оптимальным методом лечения является хирургическое удаление очага.

Список литературы / References

- Lukac S, Schmid M, Pfister K, et al. Extragenital Endometriosis in the Differential Diagnosis of Non — Gynecological Diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(20):361-367. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0176>
- García JS, Martínez EL, González TR, et al. Infiltrating endometriosis: diagnostic keys in abdominal ultrasonography. *Radiologia (Engl Ed).* 2021;63(1):32-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.09.007>
- Baldi A, Campioni M, Signorile PG. Endometriosis: Pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer. *Oncol Rep.* 2008;19(4):843-846. DOI: <https://doi.org/10.3892/OR.19.4.843>
- Zollner U, Girschick G, Steck T, Dietl J. Umbilical endometriosis without previous pelvic surgery: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;267:258-260. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-002-0438-9>
- Reimer M, Ravndal C.M. Umbilikal endometriose. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2022;26:142(13). DOI: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.22.0126>
- Pallavi VB, Mamdouh MG. Menstruating from the umbilicus as a rare case of primary umbilical endometriosis: a case report. *J Med Case Reports.* 2009;3:9326. DOI: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-3-9326>
- Ploteau S, Malvaux V, Draguet AP. Primary umbilical adenomyotic lesion presenting as cyclical periumbilical swelling. *Fertil Steril.* 2007;88(6):1674-1675. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.091>
- Al-Quorain SA, Al-Yahya TA. Primary Umbilical Endometriosis: Case Report with Literature Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2017;5(1):74-76. DOI: <https://doi.org/10.4103/1658-631X.194259>
- Jaramillo-Cardoso A, Balcacer P, Garcés-Descovich A. Multimodality imaging and clinicopathologic assessment of abdominal wall endometriosis: knocking down the enigma. *Abdom Radiol (NY).* 2018;45(6):1800-1812. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1666-1>
- Hartigan CM, Holloway BJ. Case report: MR imaging features of endometriosis at the umbilicus. *Br J Radiol.* 2014;78:755-757. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/68622762>
- Lagana AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, et al. The Pathogenesis of Endometriosis. Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>
- Lee A, Tran HT. Cutaneous endometriosis. *Dermatol Online J* 2008;14(10):23. DOI: <https://doi.org/10.5070/D34jr4n5zg>
- Nirula R, Greaney GC. Incisional endometriosis: an underappreciated diagnosis in general surgery. *J Am Coll Surg.* 2000;190(4):404-407. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(99\)00286-0](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(99)00286-0)
- Dong Y, Braden B, Klinger C. Ultrasound findings in extragenital endometriosis. *J Ultrason.* 2018;18(74):247-254. DOI: <https://doi.org/10.15557/JoU.2018.0036>
- Makena D, Obura T, Mutiso S, Oindi F. Umbilical endometriosis: a case series. *J Med Case Rep.* 2020 Sep 7;14(1):142. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02492-9>
- Ozkol M, Yoleri L, Demir MA, Demireli P, Pabuscı Y. The significance of venous dominance in color Doppler ultrasound for the diagnosis of primary nodular skin lesions: a new perspective in classification. *Clin Imaging.* 2005;30:43-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2005.07.029>
- Filho JP, M Leão R, V. Horvat N, et al. What abdominal radiologists should know about extragenital endometriosis-associated neuropathy. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(6):1818-1828. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1864-x>

Информация об авторах / Information about authors

Яковенко Алексей Сергеевич, врач онколог-хирург, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3596-2667>

e-mail: Dr.YakovenkoAS@yandex.ru

Мурашко Константин Леонидович, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3997-7612>

e-mail: kostya199172@gmail.com

Беляковский Василий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8784-0760>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Яковенко Елена Петровна, врач акушер-гинеколог, УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4397-6981>

e-mail: Yakavenka-Alena@yandex.ru

Alexey S. Yakovenko, Oncologist, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3596-2667>

e-mail: Dr.YakovenkoAS@yandex.ru

Konstantin L. Murashko, Candidate of Medical Sciences, Radiologist, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3997-7612>

e-mail: kostya199172@gmail.com

Vasily N. Belyakovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Oncology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8784-0760>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Elena P. Yakovenko, Obstetrician-Gynecologist, Gomel City Clinical Hospital No. 2, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4397-6981>

e-mail: Yakavenka-Alena@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Мурашко Константин Леонидович

e-mail: kostya199172@gmail.com

Konstantin L. Murashko

e-mail: kostya199172@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 11.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 19.04.2023

Принята к публикации / Revised 05.06.2023

УДК 616.71-007.152-079.4-039

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-19>

Дифференциальная диагностика акромегалии и пахидермопериостоза

Н. В. Холупко, Е. Н. Ващенко, Е. С. Махлина,
Я. Л. Навменова, А. В. Рожко

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

Резюме

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание с многообразными клиническими проявлениями, развивающимися в течение длительного времени. В процессе обследования пациента может возникнуть необходимость проведения дифференциальной диагностики акромегалии с различными синдромами и состояниями, в том числе с таким редким заболеванием, как пахидермопериостоз. Особенности клинической картины и диагностики представлены в описании клинического случая из нашей практики.

Ключевые слова: акромегалия, пахидермопериостоз, дифференциальная диагностика

Вклад авторов. Холупко Н.В., Ващенко Е.Н., Махлина Е.С., Навменова Я.Л.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование, обсуждение данных; Рожко А.В.: 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: Холупко Н.В., Ващенко Е.Н., Махлина Е.С., Навменова Я.Л., Рожко А.В. Дифференциальная диагностика акромегалии и пахидермопериостоза. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):146–151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-19>

Differential diagnosis of acromegaly and pachydermoperiostosis

Natalia V. Kholupko, Elena N. Vashchenko, Alena S. Makhlina,
Yana L. Naumenava, Alexandr V. Razhko

Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology, Gomel, Belarus

Abstract

Acromegaly is a neuroendocrine disease with diverse clinical manifestations that develop over a long period. In the process of examining a patient, it may be necessary to conduct a differential diagnosis of acromegaly with various syndromes and conditions, including such a rare disease as pachydermoperiostosis. Features of the clinical presentation and diagnosis are given in the description of a clinical case from our practice.

Keywords: acromegaly, pachydermoperiostosis, differential diagnosis

Author contributions. N. Kholupko, E. Vashchenko, A. Makhlina, Ya. Naumenava: concept and design of the study, collection and processing of material, editing, discussion of data; A. Razhko: checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kholupko NV, Vashchenko EN, Makhlina AS, Naumenava YaL, Razhko AV. Differential diagnosis of acromegaly and pachydermoperiostosis *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):146–151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-19>

Введение

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста — соматотропина (СТГ)

у лиц с законченным физиологическим ростом, характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также

нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма. Чаще всего развитие акромегалии связано с наличием аденомы гипофиза, продуцирующей СТГ (98 % случаев), в редких случаях акромегалия может быть обусловлена наличием новообразования внегипофизарной локализации [1].

Первоначальный диагноз акромегалии обычно основан на характерной клинической симптоматике, но вследствие медленного развития изменений заболевание в течение многих лет может оставаться нераспознанным. Постепенное появление клинических симптомов часто приводит к тому, что акромегалия впервые диагностируется лишь в достаточно зрелом возрасте человека: средний возраст пациентов на момент первичной диагностики заболевания составляет 40 лет и старше [2].

Наиболее яркими клиническими проявлениями акромегалии являются: изменение внешности, укрупнение носа, губ, языка, утолщение кожи, надбровных дуг, диастема (расширение межзубных промежутков), прогнатизм, особенно нижней челюсти, приводящий к нарушению прикуса, увеличение в размерах конечностей — кистей, пальцев, стоп, что вынуждает пациента менять кольца, перчатки, обувь. Гипертрофия сальных и потовых желез на фоне утолщения кожи приводит к появлению жирной себореи, акне, формированию глубоких кожных складок, особенно на лице, а также к жалобам на обильное потоотделение и неприятный запах тела. Характерным симптомом нередко является постоянная, изнуряющая головная боль. Боли в суставах возникают приблизительно у 62–75 % пациентов с акромегалией [3], что связано с развитием артропатии, вплоть до остеоартритов, могут также развиваться деформации скелета по типу патологического кифоза. Значительное распространение новообразования гипофиза латерально в кавернозные синусы может привести к нарушению функции (парезу) III, IV, V и VI пар черепных нервов, что может проявиться офтальмоплегией, птозом, дисфункцией зрачков, болями по ходу тройничного нерва, снижением рефлексов. У женщин нередко появляется гирсутизм, лакторея, нарушения менструального цикла, чаще по типу олиго- и аменореи; у мужчин может возникать снижение либидо и потенции. Одним из серьезных осложнений при акромегалии являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы — артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, акромегалическая кардиомиопатия. Разрастание челюстей и мягких тканей языка и надгортанника приводит к развитию обструктивных ночных апноэ у 60 % па-

циентов, в основном у мужчин [3]. Частота новообразований у пациентов с акромегалией более чем в 2 раза выше, чем в общей популяции. Наиболее часто встречаются кишечные аденоматозные полипы, а также рак толстой кишки.

Хроническая избыточная секреция гормона роста приводит к выраженным метаболическим сдвигам с развитием гиперфосфатемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии, нарушениям углеводного обмена, вплоть до развития сахарного диабета.

При выявлении подозрительных на акромегалию клинических симптомов необходимо проведение лабораторных исследований. В первую очередь необходимо провести измерение показателя инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), при высоком уровне ИФР-1 необходимо провести анализ уровня гормона роста. Существует также ряд состояний и заболеваний, при которых может быть ложное повышение уровня СТГ натошак. К ним относятся боль, стресс, недоедание или длительное голодание, беременность, инсулинозависимый сахарный диабет, хронические заболевания почек, сопровождающиеся развитием почечной недостаточности, печеночная недостаточность и др. В настоящее время золотым стандартом в лабораторной диагностике акромегалии является оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с исследованием уровня СТГ до теста (базальная точка) и каждые 30 мин. в течение 2 ч. [4]. Нормальным показателем считается уровень СТГ менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из пяти точек, кроме базальной.

Для визуализации аденомы используется МРТ головного мозга и области гипофиза, при необходимости с контрастированием; при наличии противопоказаний к этому исследованию — компьютерная томография.

В ряде случаев акромегалия может быть составляющей наследственных синдромов, таких как синдром Мак-Кьюна – Олбрайта (McCune – Albright), синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН-1), семейная акромегалия, синдром Карни. Дифференциальный диагноз sporadic акромегалии проводится также с гипотиреозом, болезнью Педжета и пахидермопериостозом (ПДП) [5].

Пахидермопериостоз (лат. *pachydermoperiostosis* — первичная гипертрофическая остеоартропатия, синдром Турена – Соланта – Голе) — редкое заболевание, представляющее собой мезоэктодермальную дисплазию с преимущественным поражением кожи и костной системы. Основными клиническими признаками заболевания являются пахидермия лица (гипертрофия и гиперплазия всех слоев кожи), периостоз (невоспалительное изменение надкостницы) и изменение дистальных

фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек. Первое описание ПДП было сделано Фридрайхом N. в 1868 г. [6], однако в качестве отдельной нозологической единицы его впервые выделил французский дерматолог Турен А. в 1935 г. Было выделено три формы заболевания: полная, включающая три основных симптома, неполная (только периостоз без изменений кожи) и форма пахидермии с минимальными скелетными проявлениями [6, 7].

Патогенез пахидермопериостоза недостаточно изучен. В настоящее время выявлено два гена, мутации в которых отвечают за развитие патологии: мутация в гене HPGD, приводящая к стабильному повышению уровня простагландина PgE2 в сыворотке крови, и мутация в гене SLCO2A1, отвечающем за синтез трансмембранного транспортера PgE2 [8]. Предполагается, что повышенный уровень PgE2 способен индуцировать опосредованное цитокинами ремоделирование тканей и стимуляцию сосудов, что приводит к гипергидрозу, периостозу, акроостеоллизису, артриту и пахидермии. Выделяют несколько типов наследования: с рецессивным или аутомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью, хотя ПДП может проявляться и спорадически [9]. ПДП встречается преимущественно у мужчин (соотношение 7:1), обычно начинается в подростковом возрасте с прогрессированием клинических проявлений в течение 5–20 лет и последующей стабилизацией состояния, распространенность составляет 0,16 % [10].

Клиническая картина при ПДП характеризуется утолщением кожи лица, тыла кистей и стоп с формированием складчатости (пахидермии), утолщением кожи век, приводящим к сужению глазной щели, возможно формирование кератоконуса. Изменения кожи волосистой части головы соответствуют складчатой пахидермии: толстые, грубые, извилистые складки кожи, разделенные глубокими бороздами, напоминают мозговые извилины (*cutis verticis gyrate*). Характерна повышенная активность сальных желез на лице, волосистой части головы, выражен гипергидроз кистей и стоп.

Изменения скелета носят генерализованный характер. Исходом пролиферативного периостита является периостальная оссификация костей конечностей без увеличения их длины. Утолщение фаланг вызывает своеобразные изменения кистей и стоп: пальцы утолщаются по типу барабанных палочек, ногти приобретают вид часовых стекол. В поздней стадии развития заболевания происходит окостенение связок различной степени выраженности, затрудняющее движения. При рентгенологическом исследовании обнаруживают периостоз, крупные очаги остеопороза, остеосклероз. Кроме основных проявлений могут наблюдаться гипергидроз, себорея, акне, блефа-

роптоз, артропатия, миелофиброз, язвенная болезнь желудка и болезнь Крона.

Вторичный ПДП может развиваться у пациентов с бронхоэктазиями, абсцессами легких, аденокарциномой бронхов, реже — у пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода, желудка или тимуса, преимущественно у мужчин в возрасте 30–70 лет. В клинической картине доминируют костные изменения, а изменения со стороны кожи могут отсутствовать или быть невыраженными [8].

Клинический диагноз ПДП в большинстве случаев основывается на триаде клинических симптомов (пахидермия, периостоз, симптом «барабанных палочек»), исключении причин вторичной гипертрофической остеоартропатии. Для обнаружения патологических мутаций генов HPGD, SLCO2A1 рекомендуется проведение молекулярно-генетического анализа [8, 9].

Случай из клинической практики

Пациент К., 24 года, поступил в отделение эндокринологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» с жалобами на грубость и складчатость кожи лица, утолщение и деформацию дистальных фаланг пальцев кистей и стоп, голеностопных суставов, коленных суставов, на боли в суставах, потливость. Вышеперечисленные жалобы впервые появились в возрасте 20 лет.

На амбулаторном этапе у пациента был исключен гипотиреоз (тиреотропный гормон — 1,06 мМЕ/л (референсные значения — 0,27–4,2 мМЕ/л), свободный Т4 — 13,64 пмоль/л (референсные значения — 11,5–23,0 пмоль/л), уровень СТГ — 0,203 мМЕ/л (референсные значения — менее 20 мМЕ/л), ИФР-1 — 230,2 нг/мл (референсные значения — 135–328 нг/мл)).

При осмотре: рост пациента — 177 см, вес — 68 кг, индекс массы тела — 21,7 кг/м². У пациента имеются резко очерченные грубые складки кожи лба, утолщение кожи век, отечность коленных, голеностопных суставов, увеличение кистей и стоп, симптом барабанных палочек и часовых стекол (рисунки 1–4).

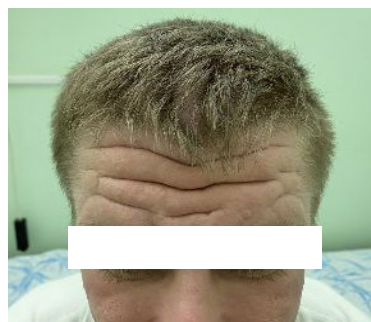


Рисунок 1. Кожные складки и отечность век у пациента
Figure 1. Skin folds and swelling of the eyelids in a patient



Рисунок 2. Утолщение кожи кистей рук, пальцы в виде барабанных палочек
Figure 2. Thickening of the skin of the hands, fingers in the form of drumsticks



Рисунок 3. Пальцы в виде барабанных палочек и ногти в виде часовых стекол
Figure 3. Fingers in the form of drumsticks and nails in the form of watch glasses



Рисунок 4. Отечность коленного и голеностопного суставов, утолщение пальцев стоп
Figure 4. Swelling of the knee and ankle joints, thickening of the toes

Учитывая наличие характерных для акромегалии признаков (крупные кисти и стопы, гипергидроз, артралгия), была проведена оценка гормональной активности гипофиза. Во время проведения ОГТТ максимальный уровень СТГ составил 0,28 нг/мл, что соответствует нормальной реакции гипофиза на нагрузку глюкозой. У пациента были выполнены и другие лабораторные исследования (таблица 1).

Проведенная магнитно-резонансная томография головного мозга патологии гипофиза не выявила, выявлены признаки кисты кармана Ратке.

При исследовании состояния костной системы методом остеоденситометрии (DEXA) не было обнаружено значимых изменений минеральной плотности костной ткани (таблица 2).

Таблица 1. Результаты лабораторного исследования крови

Table 1. Results of a laboratory blood test

Показатель	Результаты измерения	Референсные значения
СТГ после проведения ОГТТ, нг/мл	0,28	0,02–1,23
АКТГ, пг/мл	8,26	4,7–48,8
ФСГ, мМЕ/мл	1,51	0,95–11,95
ЛГ, мМЕ/мл	3,05	0,57–12,07
Пролактин, нг/мл	11,6	3,46–19,4
Тестостерон, нг/мл	28,7	4,94–32,01
Инсулин, мкЕд/мл	2,0	< 17
Мочевая кислота, ммоль/л	0,27	0,21–0,42
Кальций, ммоль/л	2,33	2,15–2,5

Таблица 2. МПК по результатам остеоденситометрии

Table 2. BMD according to the results of osteodensitometry

Область исследования	Z-критерий
L1	–0,3
L2	0,3
L3	1,1
L4	1,0
Правая шейка бедренной кости	1,5
Левая шейка бедренной кости	1,4

При рентгенографическом исследовании кистей, выполненном на амбулаторном этапе, выявлено утолщение кортикальной костной ткани.

При проведении ректосигмоколоноскопии патологии не выявлено, при эзофагогастродуоденоскопии выявлен хронический слабовыраженный неактивный антральный гастрит без атрофии, без метаплазии, с лимфофолликулярной гиперплазией с герминативным центром, НР++, признаки формирования гиперпластического полипа.

Заключение

На основании проведенных лабораторных и инструментальных исследований, клинических данных предполагаемый диагноз акромегалии был исключен. У пациента был установлен диагноз «Пахидермопериостоз», который относится к редким заболеваниям и является междисциплинарной проблемой, что может вызвать трудности в диагностике у эндокринологов и дерматологов. Описанный случай приводится в связи с редкостью данного дерматоза и демонстрирует этапы диагностического поиска.

Список литературы / References

1. Молитвослова Н.Н. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(1):46-59.
Molitevoslava N.N. Acromegaly: recent progress in diagnostics and treatment. *Problemy Endokrinologii*. 2011;57(1):46-59. (In Russ.).
2. Вакс В.В. Диагностика и лечение акромегалии. *Лечащий врач*. 2004;(6):8-14.
Vaks V.V. Diagnosis and treatment of acromegaly. *Lechashhij vrach*. 2004;(6):8-14. (In Russ.).
3. Паньков В.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, методы лечения. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;4(36):11-28.
Pan'kov V.I. Acromegaly: pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment methods. *Mezhdunarodny'j e'ndokrinologicheskij zhurnal*. 2011;4(36):11-28.
4. Древал А.В., Покрамович Ю.Г. Проявления, диагностика и лечение акромегалии. Подавление роста соматотропиномы аналогами соматостатина. *РМЖ*. 2016;1:13-18.
Dreval' AV, Pokramovich YuG. Manifestations, diagnosis and treatment of acromegaly. Growth suppression of somatotropinoma with somatostatin analogues. *RMZh*. 2016;1:13-18.
5. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: клинические рекомендации. Москва, 2014. 36 с.
Acromegaly: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods: clinical guidelines. Moscow, 2014. 36 p.
6. Фурсенко В.А., Гребенникова Т.А., Никитин А.Г., Белая Ж.Е. Пахидермопериостоз: особенности диагностики на примере клинического случая. *Остеопороз и остеопатии*. 2017;20(2):52-57.
DOI: <https://doi.org/10.14341/osteop2017252-57>

Fursenko VA, Grebennikova TA, Nikitin AG, Belaya ZE. Pachydermoperiostosis: a case report. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(2):52-57. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo2017252-57>

7. Salah BI, Husari KI, Hassouneh A, Al-Ali Z, Rawashdeh B. Complete primary pachydermoperiostosis: A case report from Jordan and review of literature. *Clin Case Rep*. 2019 Jan 9;7(2):346-352.

DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.1971>

8. Карачева Ю.В., Винник Ю.Ю., Смыкова А.Н., Карачев А.Ю., Маковецкая О.Д. Первичный пахидермопериостоз. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(3-2):139-143.

Karacheva YuV, Vinnik YuYu, Smykova AN, Karachev AYu, Makovetskaya OD. Primary pachydermoperiostosis.

Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2021;20(3-2):139-143. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma202120032139>

9. Chakraborty PP, Bhattacharjee R, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Pseudoacromegaly in pachydermoperiostosis. *BMJ Case Rep*. 2016 Feb 17; 2016: bcr2016214624.

DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214624>

10. Kartal Baykan E, Türkyılmaz A. Differential Diagnosis of Acromegaly: Pachydermoperiostosis Two New Cases from Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022 Aug 25;14(3):350-355.

DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2021.2020.0301>

Информация об авторах / Information about authors

Холупко Наталья Владимировна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1746-8710>

e-mail: n-ata@tut.by

Ващенко Елена Николаевна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-4077>

e-mail: elenavashenko@mail.ru

Махлина Елена Семеновна, к.м.н., доцент, врач-эндокринолог эндокринологического отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1251-1962>

e-mail: mahlina.elena@yandex.by

Навменова Яна Леонидовна, к.м.н., доцент, врач-эндокринолог (заведующий) эндокринологического отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-719X>

e-mail: yano4ka.n@mail.ru

Рожко Александр Валентинович д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-8424>

Natalia V. Kholupko, Endocrinologist at the Department of Endocrinology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1746-8710>

e-mail: n-ata@tut.by

Elena N. Vashchenko, Endocrinologist at the Department of Endocrinology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-4077>

e-mail: elenavashenko@mail.ru

Alena S. Makhlina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Endocrinologist at the Department of Endocrinology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1251-1962>

e-mail: mahlina.elena@yandex.by

Yana L. Naumenava, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-719X>

e-mail: yano4ka.n@mail.ru

Alexandr V. Razhko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Director of Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-8424>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Холупко Наталья Владимировна

e-mail: n-ata@tut.by

Natalia V. Kholupko

e-mail: n-ata@tut.by

Поступила в редакцию / Received 11.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 28.04.2023

Принята к публикации / Revised 05.06.2023



ЛАТЫШЕВА ВАЛЕНТИНА ЯКОВЛЕВНА

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры неврологии и нейрохирургии
с курсами медицинской реабилитации,
психиатрии, ФПКП УО «Гомельский государственный
медицинский университет»

17 мая 2023 года ушла из жизни профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии, ФПКП, доктор медицинских наук, профессор Валентина Яковлевна Латышева.

Валентина Яковлевна была одной из первых преподавателей, которая не просто поддержала идею создания в Гомеле медицинского института, но решила лично, своим практическим опытом и знаниями поддержать становление этого самого молодого в Беларуси медицинского вуза, помогать готовить медицинские кадры для работы в регионе, наиболее пострадавшем от катастрофы на Чернобыльской АЭС.

Медицина для нее с детства была призванием. В 1959 г. В. Я. Латышева окончила Минский государственный медицинский институт, после чего работала в поликлинике ст. Саратов-1. Однако ее никогда не оставляли мысли о научной деятельности. Потому молодой врач, вернувшись в родную Беларусь, поступила в очную клиническую ординатуру по неврологии при Минском государственном медицинском институте. А в 1968 г. пришла работать в Белорусский НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, возглавив научно-организационный отдел. На протяжении 17 лет являлась главным внештатным невропатологом Министерства здравоохранения Республики Беларусь. О заслугах Валентины Яковлевны в области неврологии говорят такие факты: она неоднократно награждалась почетными грамотами Белорусского НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, а в 1994 г. профессору В. Я. Латышевой за достижения в научной работе была присуждена Государственная премия Республики Беларусь в области науки и техники. Есть у нее и такая, ставшая уже исторической награда: ей было присвоено звание заслуженного изобретателя СССР.

В Белорусском НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии В. Я. Латышева проработала 27 лет, однако не побоялась оставить и работу, и налаженный быт, и жизнь в столице и переехала в 1995 г. в Гомель, где приступила к обучению студентов-медиков. В 2002 г. ее назначили заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии Гомельского государственного медицинского университета. Эту должность она занимала 14 лет. А с 2016 г. Валентина Яковлевна продолжила работу на кафедре в качестве профессора.

И здесь ее работа была отмечена наградами, в том числе от ставшего ей родным Гомельского государственного медицинского университета. За успехи в развитии медицины она получила знак «Отличник здравоохранения», была награждена Почетной грамотой Национального собрания Республики Беларусь. В 2016 г. В. Я. Латышева была награждена медалью «За трудовые заслуги».

Валентина Яковлевна Латышева — автор более 350 публикаций, ею сделано свыше 200 докладов на различных, в том числе международных конференциях, подготовлено и издано 8 монографий, 20 учебных пособий для студентов медицинских вузов, опубликованы учебно-методические пособия по неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации. Кроме этого на счету В. Я. Латышевой 5 авторских свидетельств на изобретения и более 28 удостоверений на рационализаторские предложения, ею в соавторстве получен патент Республики Беларусь на изобретение.

А еще Валентина Яковлевна была Учителем с большой буквы. Она как авторитетный ученый Беларуси, создатель своей научной школы ставила перед собой задачу не только помочь ученикам найти свое место в медицине, но и подготовить преемников в области неврологии, приобщить молодые кадры к научной деятельности в целях разработки новых, эффективных методов лечения. Под ее руководством защищено 8 кандидатских диссертаций, из них 4 — иностранными гражданами. Так что, несомненно, с почтением своего научного руководителя вспоминают не только в Беларуси, но и в Сирии, Йемене, Республике Шри-Ланка.

При этом Валентина Яковлевна оставалась действующим, практическим врачом: ей благодарны сотни пациентов, жизнь и здоровье которых помогла сохранить доктор Латышева.

Выдающийся ученый, блестящий невролог и реабилитолог — говорили и говорят о ней ученики, коллеги. Неутомимая и энергичная Валентина Яковлевна Латышева решительно шагала по жизни только вперед, увлекая за собой других, открывая для себя, своих учеников и коллег все новые и новые горизонты.

«...Учитель, перед именем твоим позволь смиренно преклонить колени!» — так всегда повторяла Валентина Яковлевна, вспоминая своих учителей. Теперь пришла очередь и нам сказать эти слова с грустью и благодарностью.

Руководство и коллектив Гомельского государственного медицинского университета, кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии, ФПКиП скорбят о невозполнимой утрате и выражают соболезнование родным и близким доктора медицинских наук, профессора Валентины Яковлевны Латышевой.

