

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

HEALTH
CARE

• INVENTIO
• HEALTH
• INSPIRAT

• RESEARCH
• INNOVATION
• TECHNOLOGY

• MEDICAL CARE
• SOLUTION
• IDEA

• INVENTORS
• CREATIVITY
• DISCOVERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

**ПРОБЛЕМЫ
ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ**
HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Том (Vol.) 19, №4, 2022



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Мы рады представить вам четвертый в 2022 году номер журнала «Проблемы здоровья и экологии».

Весь год мы работали с замечательными авторами, с которыми нас объединяет единая цель – продвижение и развитие медицинской науки в нашей стране. Вместе с ними мы старались сделать каждый номер нашего журнала интересным, познавательным, а главное - полезным для наших читателей. Из номера в номер мы сохраняли широту спектра представляемых направлений медицинских исследований, разнообразие тематики публикуемых статей.

За последний год наши авторы освещали результаты проведенных исследований в области биологии и медицины, значительная часть которых была посвящена лечению и профилактике коронавирусной инфекции SARS-Cov-2, включая современные проблемы вакцинологии, актуальность которых повысилась на фоне пандемии COVID-19. В то же время они не забывали и о других направлениях научных исследований, которые были посвящены изучению новейших методов лечения и диагностики заболеваний инфекционного, терапевтического и хирургического профилей.

С выходом четвертого номера журнала «Проблемы здоровья и экологии» мы завершаем наш 2022 год. От имени редакционного коллектива и от себя лично я желаю в наступающем году нашим читателям и нашим авторам крепкого здоровья, благополучия и реализации всех самых смелых планов. Мы благодарим вас за то, что весь этот год вы оставались нашими верными друзьями. Это даёт нам уверенность, энергию и желание работать над развитием и совершенствованием нашего журнала. Наша редакция будет прилагать все усилия для того, чтобы и в будущем году журнал «Проблемы здоровья и экологии» оставался для вас интересным и полезным.

С наступающим 2023 годом!

С УВАЖЕНИЕМ,
РЕКТОР УНИВЕРСИТЕТА,
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

И.О.СТОМА

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Научно-практический журнал
Том 19, № 4, 2022

(октябрь – декабрь)
Сквозной номер выпуска — 74

Учредитель и издатель:

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

«Проблемы здоровья и экологии»

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

Журнал включен в международные
базы: PИHЦ, Google Scholar, ROAD,
Research4life, Ulrich's, WorldCat

Входит в Перечень научных изданий
Республики Беларусь для опубликования
результатов диссертационных исследований
(приказ ВАК РБ от 01.04.2014 № 94,
в редакции приказа ВАК РБ 28.01.2022
№ 14, с изменениями)

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: С.П. Кокотов, 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@crp.spb.ru

ООО «Екатеринбург-ОПТ»

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

Цена свободная

Архив журнала доступен на сайтах:
<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>
© Проблемы здоровья и экологии, 2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

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

Заместитель главного редактора:

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

Почетный научный редактор:

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

Ответственный научный редактор:

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

Ответственный секретарь:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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, заведующий кафедрой инфекционных болезней
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

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

Климкович Наталья Николаевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой 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 технологии (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, заведующий кафедрой хирургических болезней
№ 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии Гомельского государственного медицинского университета
(Гомель, Беларусь)

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

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

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

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

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

Ниткин Дмитрий Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии и нефрологии Бело-
русской медицинской академии последипломного образования (Минск, Беларусь)

- Новиков Василий Семенович**, д.м.н., профессор, вице-президент РАЕН (Москва, Россия)
- Новикова Ирина Александровна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
- Одинаева Нурииса Джумаевна**, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (Москва, Россия)
- Питкевич Эдуард Сергеевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры теории и методики физической культуры и спортивной медицины Витебского государственного университета им. П. М. Машерова (Витебск, Беларусь)
- Пыко Андрей Александрович**, PhD, профессор, научный сотрудник Института медицины окружающей среды Каролинского Института, менеджер научных проектов Центра трудовой и экологической медицины Института медицины окружающей среды Каролинского Института (Стокгольм, Швеция)
- Саливончик Дмитрий Павлович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсами функциональной диагностики Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
- Симченко Наталия Иосифовна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
- Смычэк Василий Борисович**, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра медицинской экспертизы и реабилитации (Городище, Беларусь)
- Сорока Николай Федорович**, д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
- Стожаров Александр Николаевич**, д.б.н., профессор, профессор кафедры радиационной медицины и экологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
- Строцкий Александр Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
- Усс Анатолий Леонидович**, д.м.н., профессор, руководитель Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга, заместитель директора по гематологии Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
- Филонюк Василий Алексеевич**, д.м.н., доцент, 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)
- 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, действительный член РАМН, академик РАН, директор Института кардио-аортальной хирургии Российского научного центра хирургии им. академика Б. В. Петровского (Москва, Россия)
- Беляков Николай Алексеевич**, д.м.н., профессор, 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 физиопульмонологии 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, заведующий кафедрой хирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования (Минск, Беларусь)
- Гелпе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Москва, Россия)
- Герасименко Михаил Александрович**, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)
- Жаворонек Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
- Жук Игорь Георгиевич**, д.м.н., профессор, ректор Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, Беларусь)
- Комодо Николо**, MD, PhD, профессор, президент Флорентийской медицинской ассоциации, директор Департамента здравоохранения Флорентийского государственного университета (Флоренция, Италия)
- Кроткова Елена Николаевна**, к.м.н., доцент, первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)
- Куденьчук Николай Николаевич**, начальник Главного управления по здравоохранению Гомельского областного исполнительного комитета (Гомель, Беларусь)
- Лазаренко Виктор Анатольевич**, д.м.н., профессор, ректор Курского государственного медицинского университета (Курск, Россия)
- Митрохин Олег Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей гигиены Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
- Осочук Сергей Стефанович**, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
- Пиневиц Дмитрий Леонидович**, министр здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)
- Припутневич Татьяна Валерьевна**, д.м.н., доцент, 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., доцент, директор Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Беларусь)
- Рубникович Сергей Петрович**, д.м.н., профессор, ректор Белорусского государственного медицинского университета, член-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
- Рузанов Дмитрий Юрьевич**, к.м.н., доцент, директор Республиканского научно-практического центра медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения (Минск, Беларусь)
- Сайганов Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор, ректор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
- Снежицкий Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета, член-корр. НАН Беларуси (Гродно, Беларусь)
- Такамура Нобору**, MD, PhD, координатор международных программ сотрудничества Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония)
- Третьяк Станислав Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета, академик НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
- Улумбекова Гузель Эрстовна**, д.м.н., профессор, председатель правления Ассоциации медицинских обществ по качеству, руководитель Высшей школы организации и управления здравоохранением (Москва, Россия)
- Чешик Игорь Анатольевич**, к.м.н., доцент, директор Института радиобиологии НАН Беларуси, (Гомель, Беларусь)
- Чижик Сергей Антонович**, д.т.н., профессор, академик НАН Беларуси, Первый заместитель Председателя Президиума НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
- Чуканов Алексей Николаевич**, к.м.н., доцент, ректор Белорусской медицинской академии последипломного образования (Минск, Беларусь)
- Щастный Анатолий Тадеушевич**, д.м.н., профессор, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
- Ямасита Суничи**, M.D., Ph.D, специалист в области радиобиологии и радиационной эпидемиологии, радиационной медицины и защиты, генеральный директор Национального института квантовых и радиологических наук и технологий (Чиба), вице-президент Медицинского университета Фукусимы, почетный профессор Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония)

Ministry of Health
of the Republic of Belarus



Founder and publisher

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

«Health and Ecology Issues»

is a quarterly scientific and practical journal
Founded in 2004

The journal is indexed in the
international databases: RSCI, Google
Scholar, ROAD, Research4life, Ulrich's,
WorldCat

The journal is included in the List of
Journals for Publication of the Results
of Dissertation Research in the Republic
of Belarus (Order of the Higher Attestation
Commission of the Republic of Belarus dated
01.04.2014 No.94, as revised by the Order
of the Higher Attestation Commission of the
Republic of Belarus dated 28.01.2022 №14,
as amended)

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

**Article submission format and
guidelines for authors
can be found on the site
www.journal.gsmu.by**

Editorial office address:

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

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

the archives of the journal are available on the websites:

<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>

© Health and Ecology Issues, 2022

HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Problemy zdorov'ya i ekologii
Scientific and practical journal

Vol. 19, No 4, 2022

(October – December)
Continuous issue — 74

EDITOR-IN-CHIEF:

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

Deputy Editor-in-Chief:

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

Honorary Scientific Editor:

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

Scientific editor-in-chief:

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

Executive secretary:

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aleksey A. Lyzikov, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Surgical Diseases № 1 with a course of
cardiovascular surgery of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus).

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

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

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

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

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

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

Vasily S. Novikov, D.Sc (Medicine), Vice-President of Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)
Irina A. Novikova, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Nurino J. Odinvaeva, D.Sc (Medicine), Director of Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region (Moscow, Russia)
Eduard S. Pitkevich, D.Sc (Medicine), Professor of the Department of Theory and Methodology of Physical Education and Sports Medicine of Vitebsk State University named after P.M. Mashero (Vitebsk, Belarus)
Andrey A. Pyko, PhD, Researcher at the Karolinska Institute of Environmental Medicine, Scientific Project Manager of the Center for Occupational and Environmental Medicine, Karolinska Institute of Environmental Medicine (Stockholm, Sweden)
Dmitriy P. Salivonchik, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Internal Diseases № 3 with Course of Radiodiagnostics and Actinotherapy of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Natalia I. Simchenko, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Urology Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Vasily B. Smychok, D.Sc (Medicine), Director of National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation (Gorodishe, Belarus)
Nikolaj F. Soroka, D.Sc (Medicine), Professor of the 2nd Department of Internal Diseases of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aleksandr N. Stozharov, D.Sc (Biology), Professor of the Department of Radiation Medicine and Ecology of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aleksandr V. Stroitskiy, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Urology of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Anatoliy L. Uss, D.Sc (Medicine), Head of the Republican Hematology and Bone Marrow Transplantation Center, Deputy Director for Hematology of Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)
Vasily A. Filonyuk, D.Sc (Medicine), Vice-Rector for Scientific Work of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Oscar Franko, MD, PhD, FESC, FFPH, Director of the Institute of Social and Preventive Medicine, Professor of the Department of Epidemiology and Public Healthcare in the University of Bern (Bern, Switzerland)
Yulia M. Chernyakova, D.Sc (Medicine), Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Field Surgery of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Alla P. Shepelkevich, D.Sc (Medicine), Professor of the Endocrinology Department of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aleksey E. Sherba, D.Sc (Medicine), Deputy Director for Surgery of Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)
Iurii V. Belov, D.Sc (Medicine), Director of the Institute of Cardio-Aortic Surgery of Russian Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

EDITORIAL ADVISORY BOARD

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

И. О. Стома

Виром в контексте здоровья и патологии дыхательной системы человека7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Т. В. Алейникова, В. И. Козловский

Применение оценки вариабельности и турбулентности сердечного ритма для выделения пациентов с артериальной гипертензией с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий 14

М. Н. Мирзе, Е. И. Михайлова, Н. В. Трофимова

Фармакоэкономическая доступность антипсихотических средств для пациентов с нарушением психики в структуре деменции на регионарном уровне23

О. И. Ананченко, А. О. Жарикова, В. Н. Жданович

Анализ данных ультразвукового исследования почечного трансплантата в посттрансплантационном периоде 30

А. М. Карамышев, А. В. Леонов, П. А. Щербакова, А. Л. Грибач

Трахеостомия как компонент интенсивной терапии заболеваний центральной нервной системы 35

И. В. Назаренко, А. М. Юрковский

Ультразвуковая компрессионная эластография: возможности ранней диагностики дистрофического поражения длинной задней крестцово-подвздошной связки при боли внизу спины 42

О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин, Я. А. Боровец, И. А. Васюхина, Т. В. Мохорт

Клиническая значимость полиморфизма C(-344)T гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) в прогнозе кардиоренального синдрома при сахарном диабете 48

И. В. Григорьева, А. В. Ходжаев, А. В. Гамова, С. С. Кононов

Взаимосвязь стилей саморегуляции и агрессии у зависимых от алкоголя лиц 56

Н. В. Хмара, О. А. Скугаревский

Показатель «риск вреда от употребления алкоголя» (шкала ASSIST) у пациентов с шизофренией и близкими к ней расстройствами 66

О. В. Ларионова

Функциональное состояние зрительного анализатора и характерологические особенности детей младшего школьного возраста с ортофорией и гетеротропией 73

И. В. Назаренко, А. М. Юрковский, Е. В. Воропаев

Возможности применения методов инструментальной диагностики для динамического наблюдения за пациентами с COVID-19-ассоциированным поражением легких 81

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

И. А. Никитина

Роль глутамата в энергетическом метаболизме тимуса 87

С. А. Иванов, Д. А. Зиновкин, О. Г. Хоров, В. В. Похожай, В. С. Иванов

Заживление раны при имплантации хрящевого аутографта и аллогграфта (экспериментальное исследование) 95

А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, Т. С. Колесникова, Е. В. Ходосовская

Изменение хемотаксиса моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием будесонида и азитромицина 103

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Р. Т. Камилова, А. Р. Носирова, Ж. А. Камилов, Л. И. Исакова

Сравнительная оценка показателей физического развития учащихся общеобразовательных школ с разной формой организации питания 111

Г. Н. Романов, Э. В. Руденко, Э. Н. Платошкин, О. А. Романива

Вторичная профилактика остеопоротических переломов в Республике Беларусь: DALY-анализ и экономическая эффективность 120

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Н. Н. Усова, А. П. Савостин, А. И. Савицкий

Эффективность использования компьютерной программы «Rainметрика» для диагностики и подбора лечения хронического болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника 128

Г. В. Удовенко, Д. В. Осипенко, С. П. Саливончик, А. А. Скороходов, В. В. Лавочкин, О. В. Чиркова

Результаты реваскуляризации миокарда с использованием двух внутренних грудных артерий в условиях общей анестезии ...136

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Igor O. Stoma

Virome in the context of health and pathology of the human respiratory system 7

CLINICAL MEDICINE

Tatyana V. Aleynikova, Vladimir I. Kozlovsky

Application of assessment of heart rate variability and heart rate turbulence to identify hypertensive patients with an increased risk of adverse cardiovascular events 14

Marina N. Mirge, Elena I. Mikhailova, Natalia V. Trofimova

Pharmacoeconomical affordability of antipsychotic drugs for patients with mental disorders in the structure of dementia at the regional level 23

Oleg I. Ananchenko, Anastasiya O. Zharikova, Vitaly N. Zhdanovich

Analysis of kidney transplant ultrasound data analysis in the post-transplant period 30

Andrei M. Karamyshau, Andrei V. Leonau, Palina A. Shcharbakova, Aliaksei L. Hrybach

Tracheostomy as a component of intensive care for central nervous system diseases 35

Iryna V. Nazarenko, Alexei M. Yurkovskiy

Ultrasound compression elastography: possibilities for early diagnosing in case of dystrophic lesions of the long dorsal sacroiliac ligament with low back pain 42

Volha N. Vasilkova, Ivan Yu. Pchelin, Yana A. Borovets, Irina A. Vasukhina, Tatsiana V. Mokhort

Clinical significance of the T(-344)C polymorphism of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) in the prognosis of cardiorenal syndrome in diabetes mellitus 49

Inessa V. Grigoryeva, Alexander V. Khodzhaev, Anastasia V. Gamova, Stanislav S. Kononov
Relationship between styles of self-regulation and aggression in alcohol dependent individuals 54

Natalia V. Hmara, Oleg A. Skugarevsky
Indicator "Risk of harm from alcohol use" (ASSIST score) in patients with schizophrenia and related disorders 66

Olga V. Larionova

The functional state of the visual analyzer and characterological features of children at a primary school age with orthophoria and heterotropia 73

Iryna V. Nazarenko, Alexei M. Yurkovskiy, Evgenii V. Voropaev

Possibilities of using instrumental diagnostic method for dynamic monitoring of patients with COVID-19-associated lung disease 81

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

Ylryna A. Nikitina

Role of glutamate in thymic energy metabolism 87

Siarhei A. Ivanou, Dmitry A. Zinovkin, Oleg G. Khorov, Vladimir V. Pohozhay, Viktor S. Ivanou

Wound healing after the implantation of the cartilage autograft and allograft (an experimental study) 95

Aliaksei G. Kadushkin, Anatoli D. Tahanovich, Tatsiana S. Kolesnikova, Alena V. Khadasouskaya

Effect of budesonide and azithromycin on the chemotaxis of blood monocytes and lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease 103

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

Roza T. Kamilova, Akida R. Nosirova, Zhavlon A. Ugli Kamilov, Lola I. Isakova

Comparative assessment of physical development indicators of pupils in general education schools with different types of food service operation 111

Heorhi N. Ramanau, Ema V. Rudenka, Eric N. Platoshkin, Aksana A. Ramaniva

Secondary prevention of osteoporotic fractures in the Republic of Belarus: DALY-analysis and cost-effectiveness 120

NEW TECHNOLOGIES

Natallia N. Usova, Andrei P. Savostin, Alexander I. Savitsky

The effectiveness of using "Painmetrica" software for the diagnosis and selection of treatment for chronic pain syndrome in degenerative diseases of the spine 129

Hennadzi V. Udovenka, Dzmitry V. Osipenko, Sergey P. Salivonchik, Aliaksandr A. Skarakhodau, Vitaly V. Lavachkin, Olga V. Chirkova

Results of myocardial revascularization using two thoracic internal arteries under general anesthesia 136

УДК 578:[614.2+616.2-092]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-01>

Виром в контексте здоровья и патологии дыхательной системы человека

И. О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Организм человека, наряду с обширными микробными сообществами, именуемыми микробиомом, содержит различные вирусы, называемые в совокупности «виромом», притом численность таких микроорганизмов характеризуется большой сложностью и неоднородностью, а также превышает количество бактерий микробиома в 10 раз. Виром человека постоянно обновляется за счет быстрого эволюционирования и поступления вирусов из окружающей среды, а вирусное сообщество человеческого организма является индикатором состояния здоровья человека. Одним из компонентов виroma являются бактериофаги, разнообразие которых определяется в первую очередь видами, составляющими бактериальный компонент микробиома. Наряду с другими анатомическими структурами организма, дыхательные пути здоровых людей представлены огромным сообществом вирусов, также как и бактериальными сообществами, а анализ полного вирусного разнообразия дыхательных путей жизненно важен для понимания особенностей виroma человека. На сегодняшний день для анализа виroma и использования полученных результатов в клинической практике наиболее удобны подходы, основанные на секвенировании нового поколения, стоимость которого значительно снизилась в последнее время.

Ключевые слова: *виром, микробиом, метагеномика, бактериофаги, дыхательные пути, фаготерапия, секвенирование нового поколения*

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: *Стома ИО. Виром в контексте здоровья и патологии дыхательной системы человека. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):7–13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-01>*

Virome in the context of health and pathology of the human respiratory system

Igor O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

The human body, along with extensive microbial communities called the microbiome, contains various viruses, collectively referred to as the «virome», and the number of such microorganisms is characterized by great complexity and heterogeneity and exceeds the number of bacteria in the microbiome by a factor of 10. Human virome is constantly renewed due to rapid evolution and entry of viruses from the environment, and the viral community of the human body is an indicator of human health. One of the components of virome is bacteriophages, the diversity of which is determined primarily by the species comprising the bacterial component of the microbiome. Along with other anatomical structures of the body, the respiratory tract of healthy humans is represented by a huge community of viruses just as much as by bacterial communities, and analysis of the full viral diversity of the airways is vital for understanding the features of the human virome. To date, next-generation sequencing approaches, the cost of which has decreased significantly recently, are the most convenient methods for virome analysis and the use of the results in clinical practice.

Keywords: *virome, microbiome, metagenomics, bacteriophages, respiratory tract, phage therapy, next generation sequencing*

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation. *Stoma IO. Virome in the context of health and pathology of the human respiratory system. Health and Ecology Issues. 2022;19(4):7–13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-01>*

Вирусы, формируя виром человека, представляют собой весьма обширный и недостаточно изученный компонент человеческого микробиома. Уже подсчитано, что количество вирусов в составе организма человека превышает количество бактерий в 10 раз [1]. По некоторым оценкам, изучено только около 1 % от всех вирусов в организме человека, при этом анализ функций и свойств этих вирусов намного отстает даже от этого низкого процента знаний. Размер вирома

млекопитающих неизвестен. В то время как количество клеток бактериального микробиома человека значительно превосходит количество собственных клеток нашего организма, количество вирусов может быть еще в 10 раз больше. Только в образцах кала человека в норме содержится около 10^8 – 10^9 вирусов на 1 грамм [1–2]. Кроме того, виром человека постоянно обновляется за счет быстрой эволюции вирусов и поступления вирусов из окружающей среды (рисунок 1).

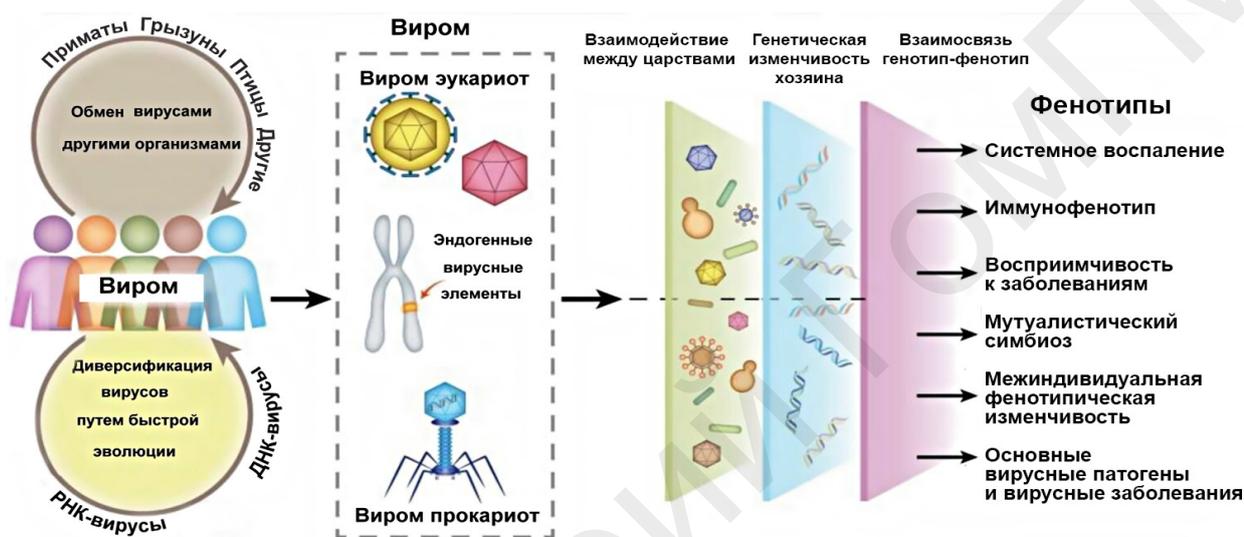


Рисунок 1. Компоненты вирома человека во взаимоотношениях с генотипом/фенотипом (адаптировано из [2])
 Figure 1. Human virome components in genotype/phenotype relationships (adapted from [2])

Респираторные вирусы наиболее известны как возбудители острых инфекционных заболеваний, таких как ОРВИ и грипп. Однако теперь стало ясно, что дыхательные пути здоровых людей содержат огромное сообщество вирусов, также как и бактериальные сообщества. Эндогенные ретровирусы универсально распространены в человеческой популяции, более того, они являются основой для регулярно происходящего включения вирусных генетических последовательностей в геном человека [3]. Эти эндогенные ретровирусы были выделены из многих тканей человека, включая легкие [4]. Предполагается, что данные ретровирусные элементы проникли в человеческий организм в ходе эволюции человеческой ДНК, и не ясно, имеет ли это явление определенное значение в возникновении заболеваний человека [5].

Второй основной компонент вирома состоит из бактериофагов, т. е. вирусов, которые инфицируют бактерии (рисунок 2). В дыхательных путях разнообразие присутствующих там бактериофагов определяется в первую очередь видами, составляющими бактериальный компо-

нент микробиома. Отметим, что бактериофаги представляют все больший интерес в качестве терапевтического подхода к лечению инфекций, вызванных высокоустойчивыми к антибиотикам бактериальными возбудителями. Также в других биологических нишах ранее были описаны вирусы, инфицирующие археи, а в дыхательных путях впервые они были подробно охарактеризованы в 2013 г. в образцах мокроты у пациентов с муковисцидозом [6].

При анализе вирома дыхательных путей используются как мазки, или аспираты из носоглотки [7–10], так и мокрота и даже эксплантационные легкие [11–12]. Ранние исследования респираторного вирома были сосредоточены исключительно на ДНК-вирусах [11]. Учитывая, что многие важные вирусные патогены, такие как вирусы гриппа, риновирусы и респираторно-синцитиальные вирусы (РС-вирусы), представляют собой РНК-содержащие вирусы, то анализ полного вирусного разнообразия дыхательных путей жизненно важен для продвижения вперед в понимании вирома человека.

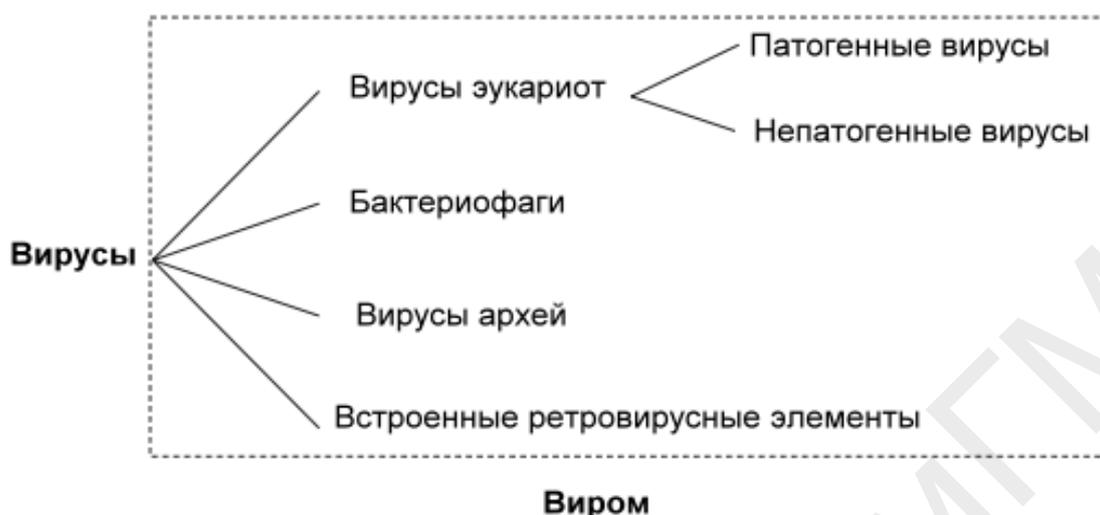


Рисунок 2. Компоненты виroma человека
Figure 2. Components of human virome

Итак, вирусные сообщества в секрете дыхательных путей впервые были описаны в 2009 г. [11], хотя в этом исследовании были секвенированы только ДНК-вирусы, без попытки изучить широкий спектр РНК-содержащих вирусов. Последующие исследования показали, что, по-видимому, устойчивое сообщество вирусов находится в дыхательных путях в равновесии с иммунной системой хозяина и это равновесие может быть нарушено вторжением внешних патогенных вирусов. Основные участники стабильного виroma дыхательных путей включают представителей семейства *Anelloviridae*, которые, кстати, были обнаружены в большинстве тканей организма человека, включая кровь [13]. В назофарингеальном виrome у здоровых людей также преобладали *Anelloviridae*, составляя более 89 % прочтений секвенирования среди компонента небактериофагов [13].

Сегодня уже накапливаются данные о том, что респираторный виром отличается в здоровом состоянии и при болезни, хотя объем исследований пока невелик. В частности, было установлено, что виром в образцах мокроты у пациентов с муковисцидозом менее разнообразен, чем у здоровых лиц [11]. Также сравнили характеристики виroma носоглотки у детей с острыми заболеваниями с лихорадкой и в группе здоровых [7, 14]. Последнее исследование показало, что вирусная плотность в носоглотке была увеличена у детей при лихорадке. Хотя энтеровирусы и аденовирусы были наиболее распространенными вирусными видами как у больных, так и у здоровых детей, все же риновирусы встречались чаще в виrome здоровых детей, без лихорадки, что подтверждает бессимптомное носительство этих вирусов как очень распространенное явление.

Известные патогенные респираторные вирусы, такие как вирус гриппа и РС-вирус, увеличивают риск отторжения легких после трансплантации [15–16]. Ряд исследований показал, что *Anelloviridae*, включая *Torque Teno Virus* (TTV, вирус ТТ), доминируют в виrome образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и плазмы крови у реципиентов трансплантата легкого [17–21]. Выявленная связь между высокой плотностью *Anelloviridae* и сниженным риском отторжения легких, как полагают, связана с воздействием иммуносупрессивной терапии, на фоне которой увеличивается репликация этих вирусов [18, 21].

Бактериофаги являются важным, но часто игнорируемым компонентом микробиома дыхательных путей. Бактериофаги играют важную роль в бактериальной экологии и эволюции почти во всех бактериальных сообществах, что может иметь прямое влияние на здоровье и патологию хозяина [22–23]. Наиболее часто описываемые бактериофаги относятся к порядку *Caudovirales*, с двухцепочечной ДНК, с хвостом и икосаэдрической формой головки. Бактериофаги способны оказывать сильное влияние на бактериальные популяции, включая контроль плотности популяции, изменение разнообразия и содействие эволюции бактерий. Жизненный цикл бактериофагов способен привести к гибели бактерии, также репликация бактериофага может влиять на плотность бактерий. Например, было отмечено [24], что соотношение бактериофаг/бактерии в мокроте больных муковисцидозом отрицательно коррелировало с плотностью бактерий, подразумевая, что бактериофаги участвуют в регуляции численности бактерий в дыхательных путях.

Кроме того, считается, что фаги обеспечивают «иммунитет, не связанный с хозяином», т. е. уменьшают уровень бактериальной колонизации слизистых оболочек.

Фаготерапия в лечении респираторных инфекций

История применения бактериофагов в качестве терапевтических средств удивительно сложна и отличается многими спорными темами, широко рассмотренными в других источниках [25–26]. Фаготерапия чаще всего подразумевает прямое применение вирулентных фагов для лечения бактериальных инфекций. Основным преимуществом данного метода лечения является высокая специфичность, так как бактериофаги заражают лишь определенные штаммы среди всего вида и сообщества бактерий [27]. И наоборот, антибиотики часто приводят к развитию нарушений всего микробиома, а также вторичным инфекциям, как например, *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции (псевдомембранозному колиту) [28]. Обратной стороной этой высокой специфичности действия бактериофагов является то, что использование препарата на основе одного бактериофага обычно позволяет охватить лишь небольшое число бактериальных штаммов из всех целевых групп для лечения [29]. По этой причине фаготерапия обычно представлена в виде «коктейля» с использованием смеси нескольких типов бактериофагов, что может быть персонализировано в зависимости от потребностей пациента и характеристик заболевания. В частности, один из примеров использования фаготерапии описан для лечения пациента с муковисцидозом и с хроническими инфекциями, вызванными *P. aeruginosa* и *S. aureus* [30].

Помимо таких единичных клинических случаев, на сегодняшний день фаготерапия, направленная на инфекции дыхательных путей, ограничена в основном экспериментальными моделями. Действительно, в этом направлении необходимы серьезные клинические исследования.

Взаимоотношения между вирусами и бактериями в составе микробиома

Давно известно, что вторичные бактериальные инфекции являются нередкими осложнениями вирусных инфекций, как, например, в случае вируса гриппа. Подсчитано, что большинство смертельных случаев при пандемии гриппа в 1918–1919 гг. («испанка») было связано именно со вторичными бактериальными инфекциями, а именно, пневмококковыми пневмониями [31]. Вторичная бактериальная инфекция и сегодня остается очень распространенной проблемой при вирусных пневмониях и существенно утяжеляет прогноз заболевания [32–33]. Также многие

хронические заболевания дыхательной системы весьма часто осложняются как вирусными, так и бактериальными патогенами, как было показано в исследованиях пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [34–36]. Муковисцидоз представляет собой еще один пример заболеваний легких, при котором обнаружена связь между РС-вирусной инфекцией и повышенным риском развития инфекции *P. aeruginosa* [37].

Известно, что представители микробиома модулируют риск и тяжесть течения вирусных инфекций у детей, что показали исследования детского бронхолита. В частности, в исследовании наблюдались 106 младенцев с РС-вирусным бронхолитом в сравнении с 26 здоровыми детьми из контрольной группы. В отношении микробиома носоглотки было обнаружено пять кластеров, в каждом из которых преобладает один из пяти родов: *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Moraxella* и *Staphylococcus*. Дети, чей микробиом относился к кластерам с доминированием *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus*, имели как повышенный риск заражения РС-вирусом, так и отличались более тяжелым течением болезни [38].

Немало наблюдательных исследований продемонстрировали также связь между количеством и тяжестью детских ОРВИ и риском развития в последующем бронхиальной астмы [39–43]. Например, было показано, что атрибутивный (добавочный) риск развития бронхиальной астмы после случая выздоровления от подтвержденного РС-вирусного бронхолита составляет вплоть до 49 % [39].

Перспективы применения секвенирования нового поколения в клинической практике

Уже сегодня можно сказать, что исследование метагенома с помощью секвенирования показало многообещающие результаты в клинической практике для выявления заболеваний. В частности, сравнивали точность секвенирования нового поколения (Illumina) с ПЦР-скринингом для выявления вирусов в назофарингеальных аспиратах от пациентов с острыми инфекциями нижних дыхательных путей (НДП). Было установлено, что результаты секвенирования единообразно согласуются с результатами ПЦР, однако при этом секвенирование было способно также выявлять случаи коинфекций, что не получалось с помощью метода ПЦР [44]. Исследования образцов из носоглотки подтвердили преимущества секвенирования в качестве диагностического инструмента для идентификации новых или вариантов штаммов бактерий, которые могут быть упущены при выполнении ПЦР [45].

Тем не менее секвенирование нового поколения пока имеет ряд ограничений для быстрого внедрения в клиническую практику в сравнении с широко распространенным в клинике методом ПЦР. Финансовые затраты на проведение секвенирования неуклонно снижаются в последние годы, однако стоимость исследования пока остается ключевым ограничением для массового использования метода. Важным вопросом остается и время выполнения лабораторной части, необходимой для секвенирования, как и самого процесса. А именно, время от получения образцов до получения результатов секвенирования может составлять от одних суток до семи (минимально — чуть более 20 ч), что, конечно, пока что превышает скорость получения результатов ПЦР [46–48].

Виром в контексте хронической патологии дыхательной системы

Считается, что от 1/3 до 2/3 всех случаев обострений ХОБЛ являются вирусными по происхождению и представляют собой результат сложного механизма нарушений в микробиоме легких [35, 49–53]. Исследования дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ показали достоверное увеличение бактериальной плотности после риновирусной инфекции [34, 54], что также выявлялось и после экспериментальной риновирусной инфекции [54]. В то время как у здоровых людей не наблюдалось устойчивых изменений в микробиоме, в группе пациентов с ХОБЛ было обнаружено значительное увеличение численности типа *Proteobacteria*, в частности *H. Influenzae*, через 15 дней после заражения вирусом.

Обращаясь к данным по муковисцидозу, становится ясно, что респираторные вирусы очень распространены как у детей, так и у взрослых, причем чаще всего выявляются риновирусы. Вплоть до 2/3 всех обострений заболевания связаны с вирусными агентами [55–58]. Более того, респираторные вирусы обнаружены у 24 % взрослых с муковисцидозом, даже в период клинически стабильного течения заболевания [59].

Не так давно было исследовано взаимодействие между вирусом гриппа и микробиомом че-

ловека, в частности при пандемии вируса гриппа А H1N1 в 2009 г. и при локальных вспышках вируса гриппа H7N9 в Азии [60–65]. Так, при изучении микробиома носоглотки в сравнении с контрольной группой у больных гриппом отмечалось большее содержание *Pseudomonas*, *Moraxella* и *Bacillus spp.*, в то время как содержание *Prevotella*, *Veillonella* и *Neisseria spp.* было уменьшено. Впоследствии [63] при анализе состава микробиома ротоглотки в зависимости от тяжести течения гриппа H7N9 было показано, что в целом для инфекционного процесса свойственно повышенное содержание *Fusobacterium spp.*, в то время как развитие вторичной бактериальной инфекции было связано с увеличением бактериального разнообразия и содержания *Actinobacteria spp.* Экспериментальные исследования на мышах позволили предположить, что вирус гриппа способен влиять и на микробиом кишечника с уменьшением разнообразия кишечных бактерий [64].

Заключение

Итак, уровень знаний о вирусных сообществах в дыхательных путях несомненно увеличился за последние 10 лет. Растущая доступность секвенирования нового поколения, вероятно, приведет к большему интересу к исследованиям виroma, и есть надежда, что на некоторые ключевые вопросы будут даны ответы. Важными вопросами, связанными с виромом дыхательных путей, сегодня являются:

- а) насколько стабильны вирусные сообщества в легких и верхних дыхательных путях и каковы триггеры изменений виroma;
- б) каковы масштабы и характер взаимодействия между вирусами, бактериями и грибами в дыхательных путях;
- в) каково влияние противовирусной терапии, вакцинации и фаготерапии на респираторный виром;
- г) как респираторный виром взаимодействует с виромом кишечника и других органов;
- д) можно ли модулировать виром легких в терапевтических целях.

Список литературы / References

1. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*. 2014;157:142-150.
2. Mokili JL, Rohwer F, Dutilh BE. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr Opin Virol*. 2012;2:63-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.12.004>
3. Reyes A, Semenkovich NP, Whiteson K, Rohwer F, Gordon JL. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:607-617. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2853>
4. Seifarth W, Frank O, Zeilfelder U, et al. Comprehensive analysis of human endogenous retrovirus transcriptional activity in human tissues with a retrovirus-specific microarray. *J Virol*. 2005;79:341-352. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.1.341-352.2005>
5. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009;138:30-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.036>
6. Lim YW, Schmieder R, Haynes M, et al. Metagenomics and metatranscriptomics: windows on CF-associated viral and microbial communities. *J Cyst Fibros*. 2013;12:154-164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.07.009>
7. Wang Y, Zhu N, Li Y, et al. Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe

- acute respiratory infection in China. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22:458.e1-458.e9.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.006>
8. Romero-Espinoza JA, Moreno-Valencia Y, Coronel-Tellez RH, et al. Virome and bacteriome characterization of children with pneumonia and asthma in Mexico City during winter seasons 2014 and 2015. *PLoS One.* 2018;13: e0192878.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192878>
9. Yang J, Yang F, Ren L, et al. Unbiased parallel detection of viral pathogens in clinical samples by use of a metagenomic approach. *J Clin Microbiol* 2011;49:3463-3469.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00273-11>
10. Lysholm F, Wetterbom A, Lindau C, et al. Characterization of the viral microbiome in patients with severe lower respiratory tract infections, using metagenomic sequencing. *PLoS One.* 2012;7:e30875.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030875>
11. Willner D, Furlan M, Haynes M, et al. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One.* 2009;4:e7370.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007370>
12. Willner D, Haynes MR, Furlan M, et al. Case studies of the spatial heterogeneity of DNA viruses in the cystic fibrosis lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;46:127-131.
13. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;241:92-97.
DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7765>
14. Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Sodergren E, et al. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. *PLoS One.* 2012;7: e27735.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027735>
15. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:181-187.
DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1359OC>
16. Gottlieb J, Schulz TF, Welte T, et al. Community-acquired respiratory viral infections in lung transplant recipients: a single season cohort study. *Transplantation.* 2009;87:1530-1537.
DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a4857d>
17. Segura-Wang M, Gorzer I, Jaksch P, et al. Temporal dynamics of the lung and plasma viromes in lung transplant recipients. *PLoS One.* 2018;13: e0200428.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200428>
18. de Vlaminck I, Khush KK, Strehl C, et al. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell.* 2013;155:1178-1187.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.034>
19. Young JC, Chehoud C, Bittinger K, et al. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015;15:200-209.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.13031>
20. Abbas AA, Diamond JM, Chehoud C, et al. The perioperative lung transplant virome: torque teno viruses are elevated in donor lungs and show divergent dynamics in primary graft dysfunction. *Am J Transplant.* 2017;17:1313-1324.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.14076>
21. Blatter JA, Sweet SC, Conrad C, et al. Anellovirus loads are associated with outcomes in pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018;22: e13069.
DOI: <https://doi.org/10.1111/petr.13069>
22. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160: 447-460.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002>
23. Manrique P, Dills M, Young MJ. The human gut phage community and its implications for health and disease. *Viruses.* 2017; 9: E141.
DOI: <https://doi.org/10.3390/v9060141>
24. James CE, Davies EV, Fothergill JL, et al. Lytic activity by temperate phages of *Pseudomonas aeruginosa* in long-term cystic fibrosis chronic lung infections. *ISME J.* 2015;9:1391-1398.
DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.223>
25. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:649-659.
DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001>
26. Summers WC. Bacteriophage research: early history. In: Kutter E, Sulakvelidze A, eds. *Bacteriophages: Biology and Applications.* Boca Raton, CRC Press, 2005; pp. 5-27.
27. Flores CO, Meyer JR, Valverde S, et al. Statistical structure of host-phage interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:E288-E297.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1101595108>
28. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346:334-339.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp011603>
29. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage.* 2011;1:111-114.
DOI: <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.14590>
30. Kvachadze L, Balarjshvili N, Meskhi T, et al. Evaluation of lytic activity of staphylococcal bacteriophage Sb-1 against freshly isolated clinical pathogens. *Microb Biotechnol.* 2011;4:643-650.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2011.00259.x>
31. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198:962-970.
DOI: <https://doi.org/10.1086/591708>
32. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis.* 2005;41:345-351.
DOI: <https://doi.org/10.1086/431588>
33. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* 2008; 63:42-48.
DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2006.075077>
34. Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1117-1124.
DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0806OC>
35. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1114-1121.
DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-859OC>
36. George SN, Garcha DS, Mackay AJ, et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2014;44:87-96.
DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00223113>
37. Petersen NT, Høiby N, Mordhorst CH, et al. Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma – possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70:623-628.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1981.tb05757.x>
38. de Steenhuisen Pijters WA, Heinonen S, Hasrat R, et al. Nasopharyngeal microbiota, host transcriptome, and disease severity in children with respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1104-1115.
DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0220OC>
39. James KM, Gebretsadik T, Escobar GJ, et al. Risk of childhood asthma following infant bronchiolitis during the respiratory syncytial virus season. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:227-229.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.009>
40. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1501-1507.
DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9906076>

41. Kusel MM, Keadze T, Johnston SL, et al. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J*. 2012;39:876-882. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00193310>
42. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:667-672. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-309OC>
43. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1123-1129. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200804-579OC>
44. Yang J, Yang F, Ren L, et al. Unbiased parallel detection of viral pathogens in clinical samples by use of a metagenomic approach. *J Clin Microbiol* 2011;49:3463-3469. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00273-11>
45. Graf EH, Simmon KE, Tardif KD, et al. Unbiased detection of respiratory viruses by use of RNA sequencing-based metagenomics: a systematic comparison to a commercial PCR panel. *J Clin Microbiol*. 2016;54:1000-1007. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.03060-15>
46. Thorburn F, Bennett S, Modha S, et al. The use of next generation sequencing in the diagnosis and typing of respiratory infections. *J Clin Virol*. 2015; 69:96-100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.06.082>
47. Greninger AL, Naccache SN, Federman S, et al. Rapid metagenomic identification of viral pathogens in clinical samples by real-time nanopore sequencing analysis. *Genome Med*. 2015;7:99. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0220-9>
48. Greninger AL, Zerr DM, Qin X, et al. Rapid metagenomic next-generation sequencing during an investigation of hospital-acquired human parainfluenza virus 3 infections. *J Clin Microbiol*. 2017;55:177-182. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.01881-1>
49. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1618-1623. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2105011>
50. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662-671. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597OC>
51. Wilkinson TMA, Aris E, Bourne S, et al. A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD. *Thorax*. 2017;72:919-927.
52. Biancardi E, Fennell M, Rawlinson W, et al. Viruses are frequently present as the infecting agent in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients presenting to hospital. *Intern Med J*. 2016;46:1160-1165. DOI: <https://doi.org/10.1111/imj.13213>
53. Tan WC, Xiang X, Qiu D, et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2003;115:272-277. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00353-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00353-x)
54. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1224-1231. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0341OC>
55. Wark PA, Tooze M, Cheese L, et al. Viral infections trigger exacerbations of cystic fibrosis in adults and children. *Eur Respir J* 2012;40:510-512. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00202311>
56. Wat D, Gelder C, Hibbitts S, et al. The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7:320-328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.12.002>
57. Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51:1115-1122. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.51.11.1115>
58. de Almeida MB, Zerbinati RM, Tateno AF, et al. Rhinovirus C and respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis. *Emerging Infect Dis* 2010;16:996-999. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1606.100063>
59. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P, et al. Incidence and clinical impact of respiratory viruses in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69:247-253. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204000>
60. Chaban B, Albert A, Links MG, et al. Characterization of the upper respiratory tract microbiomes of patients with pandemic H1N1 influenza. *PLoS One*. 2013;8:e69559. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069559>
61. Greninger AL, Chen EC, Sittler T, et al. A metagenomic analysis of pandemic influenza A (2009 H1N1) infection in patients from North America. *PLoS One*. 2010;5:e13381. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013381>
62. Leung RK, Zhou JW, Guan W, et al. Modulation of potential respiratory pathogens by pH1N1 viral infection. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:930-935. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12054>
63. Lu HF, Li A, Zhang T, et al. Disordered oropharyngeal microbial communities in H7N9 patients with or without secondary bacterial lung infection. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6:e112. DOI: <https://doi.org/10.1038/emi.2017.101>
64. Yildiz S, Mazel-Sanchez B, Kandasamy M, et al. Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis. *Microbiome*. 2018;6:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0386-z>
65. Qin N, Zheng B, Yao J, et al. Influence of H7N9 virus infection and associated treatment on human gut microbiota. *Sci Rep*. 2015;5:14771. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep14771>

Информация об авторе / Information about the author

Стома Игорь Олегович, д.м.н., доцент, ректор, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: rektor@gsmu.by

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Rector of Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: rektor@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Стома Игорь Олегович
e-mail: rektor@gsmu.by

Igor O. Stoma
e-mail: rektor@gsmu.by

Поступила в редакцию / Received 30.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 12.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Применение оценки вариабельности и турбулентности сердечного ритма для выделения пациентов с артериальной гипертензией с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Т. В. Алейникова¹, В. И. Козловский²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Разработать метод выделения группы пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II степени с повышенным риском суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в ближайшие 1–3 года с учетом оценки показателей вариабельности и турбулентности сердечного ритма.

Материалы и методы. В ходе проспективного клинического исследования обследовано 214 пациентов с АГ II степени в возрасте от 35 до 70 ($57,7 \pm 7,6$) лет и 26 практически здоровых лиц в возрасте 30–60 ($51,7 \pm 7,7$) лет. Всем было проведено комплексное обследование, включающее холтеровское мониторирование (ХМ), электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения «Statistica» 10.0.

Результаты. Оценено суммарное число инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов, зарегистрированных у пациентов с АГ II степени за период $2,6 \pm 1,3$ года, определены факторы, ассоциированные с их развитием. Разработан метод, позволяющий выделить группу пациентов с АГ II степени, имеющих повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 1–3 лет, показано, что его чувствительность — 90,9 %; специфичность — 95,8 %.

Заключение. Показано, что использование показателей вариабельности сердечного ритма (BCP) и турбулентности сердечного ритма (TCP) обеспечивает достоверное повышение чувствительности и специфичности выделения группы повышенного риска развития суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов в ближайшие 1–3 года.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма, фракция выброса, масса миокарда левого желудочка, прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Вклад авторов. Алейникова Т.В., Козловский В.И.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Алейникова ТВ, Козловский ВИ. Применение оценки вариабельности и турбулентности сердечного ритма для выделения пациентов с артериальной гипертензией с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):14–22. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-02>

Application of assessment of heart rate variability and heart rate turbulence to identify hypertensive patients with an increased risk of adverse cardiovascular events

Tatyana V. Aleynikova¹, Vladimir I. Kozlovsky²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Abstract

Objective. To develop a method for isolating a group of patients with arterial hypertension of the II degree with an increased risk of the total number of myocardial infarctions, strokes, lethal outcomes from cardiovascular diseases

(CVD) in the next 1-3 years, taking into account the assessment of heart rate variability and heart rate turbulence parameters.

Materials and methods. In the course of a prospective clinical study 214 patients with arterial hypertension (AH) of the II degree aged 35 to 70 ($57,7 \pm 7,6$) years and 26 practically healthy individuals aged 30–60 ($51,7 \pm 7,7$) years were examined. All were given a comprehensive examination, including Holter monitoring (HM), electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG). Statistical processing of the results was carried out using the “Statistica 10.0” software.

Results. The total number of myocardial infarctions, strokes, and lethal outcomes registered in patients with arterial hypertension of the II degree over a period of 2.6 ± 1.3 years was estimated, the factors associated with their development were determined. A method has been developed to identify a group of patients with arterial hypertension of the II degree who have an increased risk of developing adverse cardiovascular events over the next 1-3 years, it has been shown that its sensitivity is 90.9%; specificity is 95.8%.

Conclusion. It is shown that the use of heart rate variability (HRV) and heart rate turbulence (HRT) parameters provides a significant increase in the sensitivity and specificity of the identification of a group with an increased risk of developing the total number of strokes, myocardial infarctions and lethal outcomes in the next 1-3 years.

Keywords: arterial hypertension, heart rate variability, heart rate turbulence, ejection fraction, left ventricular mass, prognosis of adverse cardiovascular events.

Author contributions. Aleynikova T.V., Kozlovsky V.I.: research concept and design, collecting material, editing, discussing data, verification of critical content, approving the manuscript for publication.

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

Funding. This study was conducted without sponsorship.

For citation: Aleynikova TV, Kozlovsky VI. Application of assessment of heart rate variability and heart rate turbulence to identify hypertensive patients with an increased risk of adverse cardiovascular events. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):14–22. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-02>

Введение

Выделение группы пациентов с АГ с повышенным риском неблагоприятных событий (инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов) является актуальной медицинской задачей, так как позволяет обосновать изменения лечебной тактики.

Традиционно риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оцениваются на 10–20 лет [1], однако рационально прогнозировать их на более короткий срок, так как при этом удастся выделить группу пациентов с наиболее высоким риском. Для практики оптимальным является прогноз на 1–3 года, при котором выделяются наиболее «опасные» группы пациентов, но есть время для модификации лечебных мероприятий и профилактики неблагоприятных исходов.

Традиционно в прогнозировании неблагоприятных событий (инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов по причине ССЗ) выделяют ряд факторов, учитывающих структурные изменения сердца, крупных сосудов, ассоциированные состояния и сопутствующие заболевания [2, 3].

Как показано в ряде современных исследований, нарушение вегетативных функций, состояние симпатической и парасимпатической нервной системы также ассоциировано с повышением риска развития неблагоприятных событий, что также рационально учитывать при создании прогнозов [4, 5, 6].

В последние годы в комплексном прогнозировании неблагоприятных событий уделяют существенное внимание нарушениям нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы, изменению активности вегетативной нервной системы, дисбалансу симпатической и парасимпатической нервной систем, что создает условия для возникновения неблагоприятных событий [6, 7].

Практическому внедрению этого подхода способствует широкое распространение аппаратов для ХМ, в программе которых в настоящее время заложена возможность регистрации и последующей оценки показателей ВСР и ТСР. Классические методы оценки ВСР проводятся в режимах временного или статистического («time domain») и частотного или спектрального («frequency domain») анализа. Практическим преимуществом пользуется метод временного анализа как способ с наиболее отработанными клиническими интерпретациями [8, 9]. Обычно оцениваются следующие показатели временного анализа: SDNN (мс) — стандартное отклонение всех анализируемых RR-интервалов; SDANNi (мс) — стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений RR-интервалов; SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений за 5-минутные периоды; RMSSD (мс) — квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов; pNN50 (%) — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс.

Изменение ВСП является маркером многих патологических состояний, в том числе прогностическим показателем, увеличивающим риск внезапной сердечной смерти у пациентов с АГ [10, 11, 12].

Метод ТСП основан на оценке способности систем автономной регуляции ритма (в первую очередь барорефлекторной) к быстрой компенсации внутрисердечных гемодинамических изменений, вызванных желудочковыми нарушениями ритма сердца. Выделяют два независимых друг от друга параметра ТСП: начало турбулентности (turbulence onset — TO, %) и наклон турбулентности (turbulence slope — TS, мс/RR). TO — величина учащения синусового ритма после желудочковой экстрасистолы (ЖЭ), а TS — интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. Учащение синусового ритма, следующее за его кратковременным урежением, считается физиологичным ответом на ЖЭ. Значения TO < 0 % и TS > 2,5 мс/RR считаются нормальными, а TO > 0 % и TS < 2,5 мс/RR — патологическими [13, 14]. Патологические изменения параметров ТСП являются наиболее сильным фактором риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с диагнозом АГ [13, 14].

Несмотря на наличие достаточно убедительных исследований, указывающих на возможность оценки риска неблагоприятных событий у пациентов с АГ с использованием показателей ВСП, ТСП, применение их для среднесрочного прогноза в комплексе с результатами традиционного обследования детально не исследовано [15, 16].

Цель исследования

Разработать метод выделения группы пациентов с АГ II степени с повышенным риском суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ в ближайшие 1–3 года с учетом оценки вариабельности и турбулентности сердечного ритма.

Материалы и методы

Обследовано 214 пациентов с установленным диагнозом АГ II степени, среди них 121 женщина (56,5 %) и 93 мужчины (43,5 %) в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст — 57,7 ± 7,6 года). Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц (11 мужчин и 15 женщин, средний возраст — 51,7 ± 7,7 года) без установленных заболеваний внутренних органов, включая ССЗ.

Клиническое обследование состояло из сбора жалоб, анамнеза, данных объективного обследования, оценки антропометрических данных, лабораторных методов исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, включающий определение уровня общего холестерина, липидного спектра, общего белка, билирубина, мочевины и креатинина крови).

Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, велоэргометрическую пробу (ВЭМП), ЭхоКГ, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ХМ. В программе комплекса регистрации и обработки ЭКГ системы Кардиан «КР-01» (Минск, Республика Беларусь) был проведен расчет и оценка временных «time domain» показателей вариабельности сердечного ритма и параметров ТСП (TO — turbulence onset, начало турбулентности и TS — turbulence slope, наклон турбулентности).

Лечение пациентов проводилось в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1000 от 08.10.2018 [17]. За пациентами наблюдали в течение 2,6 ± 1,3 года. 128 пациентов получали лизиноприл в дозе 10–20 мг/сут, 44 — эналаприл в дозе 10–40 мг/сут, 7 — лозартан в дозе 50 мг/сут, 80 — амлодипин 5–10 мг/сут, 5 — верапамил 40 мг/сут, 82 — метопролол 25–50 мг/сут или бисопролол 2,5–10 мг/сут, 14 — карведилол 6,25–25 мг/сут, 135 — гидрохлортиадид 25–50 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут. Одно лекарственное средство получали 13,1 % пациентов, комбинированную антигипертензивную терапию двумя — 44,4 %, три лекарственных средства получали 38,8 %, комбинированную терапию четырьмя — 3,7 %.

Для оценки приверженности пациентов приему лекарственных препаратов применяли опросник Мориски — Грина [18].

В конце наблюдения на основании анализа историй болезни, амбулаторных карт, результатов патологоанатомических вскрытий было оценено суммарное число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: гипертонических кризов, пароксизмов фибрилляции предсердий, эпизодов нестабильной стенокардии, инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica» 10.0. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрической статистики. Математическое моделирование проводилось с использованием логит-регрессионного анализа у 107 из случайно выделенных пациентов. Проверка модели на чувствительность и специфичность проводилась на группе из оставшихся 107 пациентов. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, факторам риска. За период наблюдения регистрировали суммарное число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ, пароксизмов фибрилляции предсердий и гипертонических кризов).

Чувствительность оценивалась по формуле: истинно положительный результат / (истинно положительный результат + ложноотрицатель-

ный результат). Специфичность оценивалась по формуле: истинно отрицательный результат / (истинно отрицательный результат + ложноположительный результат).

Результаты и обсуждение

Приверженность пациентов назначенному лечению составляла 89 %.

Целевой уровень АД достигался у 186 пациентов (87 %), у остальных АД было в пределах 145–155/80–90 мм рт. ст.

За период наблюдения 2,6 ± 1,3 года у пациентов с АГ II степени было зарегистрировано 20 эпизодов нестабильной стенокардии, 24 случая инфаркта миокарда, 3 инсульта, 4 летальных исхода по причине ССЗ, 9 пароксизмов фибрилляции предсердий, 129 гипертонических кризов.

В группе практически здоровых лиц сердечно-сосудистых событий не отмечалось.

Основные результаты ХМ и ЭхоКГ пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты холтеровского мониторирования и эхокардиографии пациентов с АГ II степени и практически здоровых лиц

Table 1. Holter monitoring and echocardiography results of the patients with arterial hypertension of the II degree and practically healthy individuals

Показатель	Пациенты с АГ II степени	Практически здоровые	p
Циркадный индекс (ЦИ, у. е.)	1,21 ± 0,1	1,28 ± 0,12	0,002*
ТО (%)	-0,8 ± 3,5	-4,21 ± 1,55	0,0001*
TS (мс/RR)	7,82 ± 7,03	16,01 ± 8,66	0,00001*
SDNN (мс)	140,2 ± 46,25	151,8 ± 36,8	0,22
SDANNi (мс)	121,03 ± 39,79	133,5 ± 38,1	0,13
SDNNi (мс)	57,9 ± 30,2	63,6 ± 19,2	0,35
RMSSD (мс)	49,97 ± 53,5	39,27 ± 16,2	0,31
pNN50 (%)	8,4 ± 12,27	10,58 ± 9,1	0,38
Задняя стенка левого желудочка (ЗС ЛЖ, мм)	10,75 ± 1,8	8,96 ± 0,65	0,00003*
Межжелудочковая перегородка (МЖП, мм)	11,6 ± 2,4	9,77 ± 0,7	0,0002*
Конечный диастолический размер (КДР, мм)	49,6 ± 6,4	43,8 ± 2,13	0,0002*
Конечный систолический размер (КСР, мм)	31,6 ± 6,2	29,7 ± 1,66	0,03*
Левое предсердие (ЛП, мм)	40,9 ± 4,49	38,2 ± 1,56	0,002*
Правый желудочек (ПЖ, мм)	24,4 ± 3,36	23,1 ± 0,98	0,01*
Относительная толщина стенки (ОТС, мм)	0,45 ± 0,08	0,42 ± 0,02	0,01*
Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г)	251,5 ± 106,0	154,7 ± 23,8	0,00003*
Индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ, г/м ²)	128,2 ± 50,9	80,52 ± 13,2	0,00005*
Фракция выброса (ФВ, %)	66,4 ± 10,2	73,6 ± 4,1	0,0004*

* Достоверность различий при $p < 0,05$

В 44,8 % случаев у пациентов с АГ II степени были зарегистрированы нормальные значения циркадного индекса (ЦИ), в 53,3 % — сниженные и только у 1,9 % пациентов — повышенные. Выявлена ассоциированность значений ЦИ ($p = 0,036$) с развитием суммарного числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов).

Значения параметров ТСП пациентов с АГ II степени достоверно отличались от данных практически здоровых лиц: ТО = $-0,8 \pm 3,5$ % (соответственно, ТО = $-4,21 \pm 1,55$ %; $p = 0,0001$); TS = $7,82 \pm 7,03$ мс/RR (соответственно, TS = $16,01 \pm 8,66$ мс/RR; $p < 0,0001$). Патологические изменения параметра ТО были зарегистрированы в 19,63 % случаев, TS — в 12,14 %.

Выявлены значимые корреляции параметров ТСП с возрастом обследованных пациентов: ТО ($r = 0,18$; $p = 0,02$); TS ($r = -0,22$; $p = 0,004$). Увеличение возраста связано со сдвигом ТО и TS в сторону патологических значений (ТО > 0 %; TS < 2,5 мс/RR).

При ЭхоКГ у пациентов с АГ II степени по сравнению с практически здоровыми лицами выявлено достоверное увеличение конечного диастолического размера: КДР = $49,6 \pm 6,4$ мм (у практически здоровых, соответственно, $43,8 \pm 2,13$ мм; $p = 0,0002$), конечного систолического размера: КСР = $31,6 \pm 6,2$ мм (соответственно, $29,7 \pm 1,66$ мм; $p = 0,03$); увеличение размера левого предсердия: ЛП = $40,9 \pm 4,49$ мм (соответственно, $38,2 \pm 1,56$ мм; $p = 0,002$). Масса мио-

карда левого желудочка была больше у пациентов, (ММЛЖ = 251,5 ± 106,0 г), нежели у здоровых (154,7 ± 23,8 г.; p < 0,0001). Фракция выброса ЛЖ у пациентов была 66,4 ± 10,2 %, у здоровых — 73,6 ± 4,1 %; p = 0,0004.

Определено, что у пациентов с АГ II степени, перенесших в период наблюдения инфаркт миокарда, инсульт, показатели variability SDNN, SDANNi, SDNNi и показатель ЦИ (у. е.) были достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц: SDNN = 114,4 ± 40,6 мс (соответственно, 151,8 ± 36,8 мс; p = 0,01); SDANNi = 98,3 ± 27,3 мс (соответственно, 133,5 ± 38,1 мс; p = 0,012); SDNNi = 48,4 ± 22,7 мс (соответственно, 63,6 ± 19,2 мс; p = 0,012); ЦИ = 1,18 ± 0,1 у. е. (соответственно, 1,28 ± 0,12 у. е.; p = 0,0001).

Показатели TCP пациентов с АГ II степени, перенесших инфаркт миокарда, инсульт, отличались от показателей практически здоровых лиц:

ТО = 0,57 ± 3,7 % у пациентов с АГ был достоверно больше, чем у здоровых (соответственно, ТО = -4,2 ± 1,55 %; p = 0,0001); TS = 5,27 ± 4,01 мс/RR был у пациентов с АГ достоверно меньше (соответственно, TS = 16,01 ± 8,66 мс/RR; p = 0,003). Показатель TO = 0,57 ± 3,7 % у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, инсульт, был достоверно больше, чем у пациентов с АГ, не имевших зарегистрированных сердечно-сосудистых событий (соответственно, TO = -1,25 ± 3,7 %; p = 0,036).

Относительный риск развития суммарного числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ) за период наблюдения 2,6 ± 1,3 года у пациентов с АГ II степени представлен в таблице 2.

Таблица 2. Относительный риск развития суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ в группе пациентов с АГ II степени за период наблюдения 2,6 ± 1,3 года с учетом различных показателей ВСР, TCP и ЭхоКГ

Table 2. The relative risk of developing the total number of myocardial infarctions, strokes, lethal outcomes from CVD in the group of patients with AH of the II degree over a follow-up period of 2,6±1,3 years, taking into account various time domain HRV, HRT and echocardiography parameters

Показатель	Значения показателя	Относительный риск (ОР)	Стандартная ошибка ОР	Нижняя граница 95 % ДИ	Верхняя граница 95 % ДИ
SDNN (мс)	≤ 99 мс	3,01	0,39	1,4	6,4
SDANNi (мс)	≤ 85 мс	2,6	0,41	1,2	5,7
SDNNi (мс)	≤ 40 мс	2,3	0,36	1,2	4,7
RMSSD (мс)	≤ 19 мс	3,4	0,36	1,7	7,0
pNN50 (%)	< 0,1 %	2,3	0,38	1,1	4,7
ТО (%)	> 0 %	2,6	0,36	1,3	5,3
TS (мс/RR)	< 2,5 мс/RR	3,9	0,37	1,9	7,9
ЦИ (у. е.)	< 1,2 у. е.	3,5	0,38	1,6	7,3
Максимальная ЧСС (уд/мин)	> 100 уд/мин	7,8	0,39	3,6	16,9
Левое предсердие (ЛП, мм)	> 40 мм	2,7	0,4	1,2	6,0
Конечный диастолический размер (КДР, мм)	> 55 мм	2,6	0,37	1,3	5,4
Конечный систолический размер (КСР, мм)	> 37 мм	2,4	0,39	1,1	5,2
Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г)	> 182 г — мужчины; > 141 г — женщины	4,3	0,72	1,1	17,7
Фракция выброса (ФВ, %)	< 55 %	4,9	0,33	2,6	9,4

С использованием показателей, представленных в таблице 2, и логит-регрессионного метода анализа сформулирована модель прогноза развития суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ для пациентов с АГ II степени:

$$Y = 2,03 + 0,9 \times B - 1,6 \times П + 0,007 \times SDNN(мс) + 0,002 \times SDNNi(мс) + 0,11 \times TO(%) - 0,07 \times TS(мс/RR) - 4,84 \times ЦИ(у. е.) - 0,01 \times Макс. ЧСС(уд/мин) + 0,12 \times ЛП(мм) + 0,07 \times КДР(мм) - 0,05 \times ФВ(%) - 0,009 \times ММЛЖ(г); (\chi^2 = 42,58; p = 0,00003),$$

где Y — натуральный логарифм оценки шансов;
 B — возраст > 60 лет (1 — признак есть, 0 — нет);
 П — пол мужской / женский (1 — женский, 0 — мужской);
 SDNN (мс) — значение показателя по результатам ХМ;
 SDNNi (мс) — значение показателя по результатам ХМ;
 ТО (%) — значение параметра ТО по данным ХМ;
 TS (мс/RR) — значение параметра TS по данным ХМ;

ЦИ (у. е.) — значения циркадного индекса по данным ХМ (как отношения средней дневной к средней ночной ЧСС);

Макс. ЧСС (уд/мин) — значение максимальной суточной ЧСС по данным ХМ;

ЛП (мм) — размер левого предсердия по результатам ЭхоКГ;

КДР (мм) — размер левого желудочка в состоянии покоя;

ФВ (%) — значение фракции выброса левого желудочка;

ММЛЖ (г) — значение массы миокарда левого желудочка.

Вероятность события оценивали по формуле:

$$p = e^Y / (1 + e^Y),$$

где e (константа) = 2,72.

Высокую вероятность событий определяли при $p \geq 0,76$.

Для определения чувствительности и специфичности модели прогноза развития суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ у пациентов с АГ II степени среди незадействованных в основном обследовании пациентов ($n = 107$) неблагоприятный прогноз был определен у 14 человек, точный — у 10 и ошибочный — у 4 человек. Точный благоприятный прогноз был определен у 93 человек, но неблагоприятное событие развилось у 1 человека (таблица 3).

Таблица 3. Оценка чувствительности и специфичности модели прогноза суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ у пациентов с АГ II степени в течение $2,6 \pm 1,3$ года

Table 3. Assessment of sensitivity and specificity of the prediction model of the total number of myocardial infarctions, strokes, lethal outcomes from CVD in patients with AH of the II degree for $2,6 \pm 1,3$ years

Наличие признака	Прогноз событий	
	прогноз наличия событий	прогноз отсутствия событий
Признак есть	Прогноз точный положительный — 10	Прогноз ложноположительный — 4
Признака нет	Прогноз ложноотрицательный — 1	Истинно отрицательный — 92

Чувствительность модели — 90,9 %, специфичность — 95,8 %.

Для понимания необходимости использования в прогнозировании временных показателей ВРС и параметров ТСР с помощью логит-регрессионного метода анализа сформирована модель, не содержащая результатов оценки ВРС и ТСР:

$$Y = -4,13 + 1,15 \times V - 1,51 \times П + 0,05 \times \text{КДР (мм)} + 0,13 \times \text{ЛП (мм)} - 0,06 \times \text{ФВ (\%)} - 0,007 \times \text{ММЛЖ (г)}; (\chi^2 = 33,96; p = 0,00001),$$

где Y — натуральный логарифм оценки шансов;

V — возраст > 60 лет (1 — признак есть, 0 — нет);

$П$ — пол мужской / женский (1 — женский, 0 — мужской);

КДР (мм) — размер левого желудочка в состоянии покоя;

ЛП (мм) — значение размеров левого предсердия по результатам эхокардиографии;

ФВ (%) — значение фракции выброса левого желудочка;

ММЛЖ (г) — значение массы миокарда левого желудочка.

Вероятность события оценивали по формуле:

$$p = e^Y / (1 + e^Y),$$

где e (константа) = 2,72.

Высокую вероятность событий определяли при $p \geq 0,76$.

На той же контрольной группе проверена работоспособность модели без использования показателей ВРС и ТСР. Оказалось, что точно определен высокий риск развития неблагоприятных событий у 3 пациентов (21,4%), ошибочно — у 11, отсутствие событий точно определено у 89, ошибочно — у 4 (таблица 4).

Таблица 4. Оценка чувствительности и специфичности модели прогноза суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ, не включающая данных показателей ВСП, ТСР, ЦИ и максимальной суточной ЧСС у пациентов с АГ II степени

Table 4. Assessment of sensitivity and specificity of the prediction model of the total number of myocardial infarctions, strokes, lethal outcomes from CVD in patients with AH of the II degree excluding HRV, HRT, CI and maximum daily heart rate parameters

Наличие признака	Прогноз событий	
	прогноз наличия событий	прогноз отсутствия событий
Признак есть	Прогноз точный положительный — 3	Прогноз ложноположительный — 11
Признака нет	Прогноз ложноотрицательный — 4	Истинно отрицательный — 89

Исходя из этого, чувствительность модели была 42,9 %, специфичность — 89,0 %.

Таким образом, использование в модели выявления пациентов показателей ВСП и ТСР повышает точность выделения группы пациентов с повышенным риском с 21,4% (3 из 14) до 71,4 % (10 из 14, $p = 0,0128$) при более высокой специфичности (89,0 % и 95,8 %).

Заключение

Включение в стандартное комплексное обследование пациентов с АГ анализа вари-

бельности и турбулентности сердечного ритма дает возможность повысить чувствительность (с 42,9 до 90,9 %) и специфичность (с 89,0 до 95,8 %) прогноза развития суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов от ССЗ.

Это позволяет более точно выделить группу пациентов с АГ II степени с повышенным риском развития неблагоприятных событий (до 71,4 %) в ближайшие 1–3 года.

Список литературы

1. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):143-228.
DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>
2. Фирстов ДА, Нечаева ГИ, Друк ИВ, и др. Прогнозирование неблагоприятных исходов у больных, перенесших инфаркт миокарда на фоне нарушения углеводного обмена. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;7:145-150.
3. Козловский ВИ, Ковтун ОМ, Дусова ТН, и др. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015;4:80-84.
4. Nicolini P, Ciulla MM, Asmundis C, et al. The Prognostic Value of Heart Rate Variability in the Elderly, Changing the Perspective: From Sympathovagal Balance to Chaos Theory. *PACE*. 2012;35(5):621-637.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03335.x>
5. Grad C. Heart rate variability and heart rate recovery as prognostic factors. *Clujul Medical*. 2015;88 (3):304-309.
DOI: <https://doi.org/10.15386/cjmed-498>
6. Bugan B., Cekirdekci E. I. Prognostic Significance of Heart Rate Turbulence Parameters in Patients with Noncompaction Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2019;142(1):56-62.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000499408>
7. Disertori M, Masè M, Rigoni M, et al. Heart Rate Turbulence Is a Powerful Predictor of Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Postmyocardial Infarction and Heart Failure Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(12).
DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004610>
8. Макаров ЛМ, Колодятова ВН, Куприянова ОО, Первова ЕВ, Рябыкина ГВ, Соболев АВ, и др. Национальные Российские Рекомендации по Применению Методики Холтеровского мониторирования в Клинической Практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;2(106):6-71.
DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71>
9. Алейникова ТВ. Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2012;1(31):17-23.
10. Huikuri HV, Stein PK. Heart Rate Variability in Risk Stratification of Cardiac Patients. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2013;56 (2):153-159.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.07.003>
11. Yu Y, Xu Y, Zhang M, Wang Y, Zou W, Gu Y. Value of Assessing Autonomic Nervous Function by Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Hypertensive Patients. *International Journal of Hypertension*. 2018;2:1-9.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4067601>
12. Aleynikova TV. Assessment of Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence Parameters in the Patients with Arterial Hypertension of the II Degree. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6:935-939.
DOI: <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2018.10.006>
13. Туйзарова ИА, Козлов ВА, Шуканов АА. К вопросу анализа барорефлекса в клинической практике при эссенциальной гипертензии. *Человек. Спорт. Медицина*. 2018;18(1):74-81.
DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm180106>
14. Kossaiy A, Garcia A, Ziade F. Assessment of Heart Rate Turbulence in hypertensive patients: Rationale, perspectives, and insight into autonomic nervous system dysfunction. *Heart Views*. 2014;15(3):68-73.
DOI: <https://doi.org/10.4103/1995-705X.144790>

15. Aleynikova TV. Identify a High-Risk Group of Cardiovascular Complications in Hypertensive Patients by Analyzing Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence Parameters. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020;8:240-244. DOI: <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2020.08.003>

16. Симанович АВ, Козловский ВИ. Метод прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с артериальной гипертензией с учетом длительного самостоятельного мониторинга артериального давления. В сб.: *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации*. Материалы 76-ой научной сессии ВГМУ. Под редакцией АТ

Щастного. УО «Витебский государственный медицинский университет». 2021:153-55.

17. Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 08.10.2018 № 1000 «О совершенствовании работы по оказанию медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией».

18. Лукина ЮВ, Марцевич СЮ, Кутишенко НП. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12 (1):63-65.

References

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):143-228 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>

2. Firstov DA, Nechaeva GI, Druck IV, Tkachenko TV. Prognosis of adverse outcomes in patients after myocardial infarction and disorders of the carbohydrate metabolism. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;7:145-150.

3. Kozlovsky VI, Kovtun OM, Dusova TN, et al. Opportunities of predicting adverse outcomes in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Grodno state medical University*. 2015;4:80-84 (In Russ.).

4. Nicolini P, Ciulla MM, Asmundis C, et al. The Prognostic Value of Heart Rate Variability in the Elderly, Changing the Perspective: From Sympathovagal Balance to Chaos Theory. *PACE*. 2012;35(5):621-637. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03335.x>

5. Grad C. Heart rate variability and heart rate recovery as prognostic factors. *Clujul Medical*. 2015;88(3):304-309. DOI: <https://doi.org/10.15386/cjmed-498>

6. Bugan B, Cekirdekci EI. Prognostic Significance of Heart Rate Turbulence Parameters in Patients with Noncompaction Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2019;142(1):56-62. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499408>

7. Disertori M, Masè M, Rigoni M, et al. Heart Rate Turbulence Is a Powerful Predictor of Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Postmyocardial Infarction and Heart Failure Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(12). DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004610>

8. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, Pervova EV, Ryabykina GV, Sobolev AV, et al. National Russian Guidelines on Application of the Methods of Holter monitoring in Clinical Practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;2(106):6-71 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71>

9. Aleynikova T. V. Heart rate variability (literature review). *Problems of health and ecology*. 2012;1(31):17-23. (in Russ.).

10. Huikuri, HV., and Stein, PK. Heart Rate Variability in Risk Stratification of Cardiac Patients. *Progress in Cardiovascular*

Diseases. 2013;56(2):153-159.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.07.003>

11. Yu Y, Xu, Y, Zhang, M, Wang, Y, Zou, W, Gu, Y. Value of Assessing Autonomic Nervous Function by Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Hypertensive Patients. *International Journal of Hypertension*. 2018;2:1-9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4067601>

12. Aleynikova TV. Assessment of Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence Parameters in the Patients with Arterial Hypertension of the II Degree. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6:935-939. DOI: <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2018.10.006>

13. Tuyzarova, IA, Kozlov VA, Shukanov AA. Analysis of Baroreflex under Essential Hypertension in Clinical Practice. *Human. Sport. Medicine*. 2018; 18(1):74-81. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm180106>

14. Kossaiya A, Garcia A, Ziade F. Assessment of Heart Rate Turbulence in hypertensive patients: Rationale, perspectives, and insight into autonomic nervous system dysfunction. *Heart Views*. 2014;15 (3):68-73. DOI: <https://doi.org/10.4103/1995-705X.144790>

15. Aleynikova TV. Identify a High-Risk Group of Cardiovascular Complications in Hypertensive Patients by Analyzing Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence Parameters. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020;8:240-244. DOI: <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2020.08.003>

16. Simanovich AV, Kozlovsky VI. Method of predicting adverse events in patients with arterial hypertension, taking into account long-term independent monitoring of blood pressure. In the collection: *Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy*. Materials of the 76th scientific session of the VSMU. Edited by A.T. Shchastny. Educational institution «Vitebsk State Medical University». 2021: 153-155.

17. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 1000 dated 08.10.2018 «On improving the work on providing medical care to patients with arterial hypertension».

18. Lukina YuV, Martsevich SYu., Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):63-65.

Информация об авторах / Information about the authors

Алейникова Татьяна Васильевна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-1932>

e-mail: wond-l@mail.ru

Козловский Владимир Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8487-7704>

e-mail: k_vlad@tut.by

Tatyana V. Aleynikova, Senior Lecturer of the Department of Internal Diseases No. 1 with the course of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-1932>

e-mail: wond-l@mail.ru

Vladimir I. Kozlovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Vitebsk State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8487-7704>

e-mail: k_vlad@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Алейникова Татьяна Васильевна
e-mail: wond-l@mail.ru

Tatyana V. Aleynikova
e-mail: wond-l@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 21.06.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 03.08.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022

Репозиторий ГОМГМУ

УДК [615.214.2:33]:616.892.3

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-03>

Фармакоэкономическая доступность антипсихотических средств для пациентов с нарушением психики в структуре деменции на регионарном уровне

М. Н. Мирге, Е. И. Михайлова, Н. В. Трофимова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести анализ фармакоэкономической доступности антипсихотических лекарственных средств (АПЛС) у пациентов с нарушением психики в структуре деменции на уровне Гомельского региона Республики Беларусь.

Материалы и методы. В исследовании использовались данные Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь (2022 г.); Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами (2010 г.); данные сайта <https://myfin.by> о среднем размере пенсии и бюджете прожиточного минимума в Гомельской области на 2022 г.; данные сайта «Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь». Для проведения анализа был использован прейскурант на лекарственные средства (ЛС) наиболее крупных аптечных сетей Беларуси, которые включали государственные аптеки Гомельского ТПРУП «Фармация» и коммерческие аптеки известных в Беларуси брендов — «ADEL» и «Добрыя лекі». Определялись такие параметры, как ценовая доступность АПЛС и 4 коэффициента доступности (Кд), позволяющие соотнести среднюю стоимость упаковки антипсихотических средств и стоимость средней суточной дозы антипсихотических средств с доходами потребителей, а также общий коэффициент доступности (Кд общ.).

Результаты. По всем критериям наиболее экономически доступным оказался препарат из группы типичных АПЛС — генерик «Галоперидол-Озон» («Озон», Россия), а наименее доступным из группы атипичных — генерик «Оланзапин» («Белмедпрепараты», Республика Беларусь).

Заключение. На фармацевтическом рынке Гомельского региона большой выбор АПЛС. В продаже преобладают генерические АПЛС, которые более доступны по сравнению с оригинальными АПЛС. Но не стоит забывать о преимуществах оригинальных ЛС: эффективности, безопасности, инновационности, воспроизводимости эффекта и жестком контроле качества, подтвержденных в клинических исследованиях. Однако генерический препарат «Оланзапин» («Белмедпрепараты», Республика Беларусь) по доступности не только не превосходит, а даже уступает некоторым оригинальным ЛС. Данное исследование позволило установить, что в Гомельском регионе Республики Беларусь пациенту с деменцией предоставляется широкий выбор АПЛС и возможность определения критерия для предпочтения при покупке конкретного препарата.

Ключевые слова: антипсихотические средства, фармакоэкономическая доступность, психические расстройства, деменция

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: Мирге МН, Михайлова ЕИ, Трофимова НВ. Фармакоэкономическая доступность антипсихотических средств для пациентов с нарушением психики в структуре деменции на регионарном уровне. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):23–29. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-03>

Pharmacoeconomical affordability of antipsychotic drugs for patients with mental disorders in the structure of dementia at the regional level

Marina N. Mirge, Elena I. Mikhailova, Natalia V. Trofimova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the pharmacoeconomical affordability of antipsychotic drugs (APD) in patients with mental disorders in the structure of dementia at the level of the Gomel region of the Republic of Belarus

Materials and methods. The study used data from the State Register of Medicines of the Republic of Belarus (2022); Clinical Protocol for providing medical care to patients with mental and Behavioral Disorders (2010); website data <https://myfin.by> about the average pension amount and the minimum subsistence budget of the Gomel region for 2022; data from «State Register of Medicines of the Republic of Belarus» website. For the analysis, the price list for medicines (drugs) of the largest pharmacy chains in Belarus was used, which included the state pharmacies of the Gomel UP «Pharmacy» and commercial pharmacies of the well-known brands in Belarus «ADEL» and «Dobrya Lekii». Parameters such as the price affordability of the APD and 4 availability coefficients (Cd) were determined, allowing to correlate the average cost of antipsychotic drugs packaging and the cost of the average daily dose of antipsychotic drugs with the consumer income, as well as the total affordability coefficient (Cd total.).

Results. According to all criteria, the most economically affordable drug from the group of typical APD was the generic Haloperidol–Ozone (Ozon, Russia), and the least affordable from the group of atypical ones was the generic Olanzapine (Belmedpreparaty, Republic of Belarus).

Conclusion. There is a large selection of APD on the pharmaceutical market of the Gomel region. Generic APD predominate on sale, which are more affordable compared to the original APD. But one should not forget about the advantages of the original drugs – efficiency, safety, innovativeness, reproducibility of the effect and strict quality control, confirmed in clinical trials. However, the genetic drug Olanzapine (Belmedpreparations, RB) is not in any way more superior in terms of affordability, but even inferior to some drugs. This study allowed us to establish that in the Gomel region of the Republic of Belarus, a patient with dementia is provided with a wide choice of APD and the ability to determine the criteria for preference when buying a specific drug.

Keywords: antipsychotic drugs, pharmacoecconomical accessibility, mental disorders, dementia

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

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Mirge MN, Mikhailova EI., Trofimova NV. Pharmacoecconomical affordability of antipsychotic drugs for patients with mental disorders in the structure of dementia at the regional level. Health and Ecology Issues. 2022;19(4):23–29. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-03>

Введение

Отличительной чертой нашего времени является неуклонный рост продолжительность жизни человека. Причем в странах мира возрастает не только численность пожилых людей, но и их доля в составе населения. И уже к 2030 г. люди в возрасте 60 лет и старше будут составлять почти одну шестую жителей планеты.

Процесс старения населения наблюдается и в Республике Беларусь. В настоящее время в ней проживают более 2 млн человек в возрасте старше 60 лет, при этом каждый четвертый уже перешагнул 75-летний рубеж [1].

Увеличение продолжительности жизни приводит к росту числа пациентов, страдающих деменцией той или иной этиологии. В среднем, по статистике, у лиц в возрасте от 65 до 69 лет частота деменции составляет 2,4–5,1 %, от 90 лет и выше — более 30 % [1]. Наиболее важными симптомами-мишенями в лечении сопутствующих нарушений при деменции являются разные психические нарушения: поведенческие, аффективные и психотические, которые в большинстве случаев в первую очередь требуют назначения таких лекарственных средств, как АПЛС, или антипсихотики, или нейролептические средства, или нейролептики [2].

Цель исследования

Провести анализ фармакоэкономической доступности АПЛС у пациентов с нарушением психики в структуре деменции на уровне Гомельского региона Республики Беларусь.

Материалы и методы

В исследовании использовались данные Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь (2022 г.); Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами (2010 г.); преискурант аптек г. Гомеля; данные сайта <https://myfin.by> о среднем размере пенсии и бюджете прожиточного минимума в Гомельской области на 2022 г. [3, 4, 5]; данные сайта «Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь» [10].

Для расчета среднего размера пенсии были использованы средний размер пенсии по возрасту у неработающего пенсионера и средняя социальная пенсия для инвалидов всех групп при невозможности получения трудовой пенсии. Согласно данным сайта <https://myfin.by>, бюджет прожиточного минимума в Гомельской области на 2022 г. составил 296,55 бел. руб. Средний размер пенсии по возрасту у неработающего пенсионера с марта 2022 г. составлял 580,00 бел. руб., а

средняя социальная пенсия для инвалидов всех групп при невозможности получения трудовой пенсии с февраля 2022 г. — 266,90 бел. руб. [4, 5]. Средний размер пенсии на этот период составил 427,45 бел. руб.

Для анализа прейскуранта на ЛС были выбраны наиболее крупные аптечные сети Беларуси, которые включали государственные аптеки Гомельского ТПРУП «Фармация» и коммерческие аптеки известных в республике брендов — «ADEL» и «Добрыя лекі».

Для определения ценовой доступности АПЛС использовались такие понятия, как средняя стоимость за одну упаковку (бел. руб.) и стоимость средней суточной дозы (бел. руб.). Средняя суточная доза рассчитывалась в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами (2010 г.) [2]. При наличии различных дозировок у одного торгового наименования антипсихотического препарата выбиралась та, которая позволяла пациенту для лечения средней суточной дозой использовать минимальное количество таблеток. Определялись 4 Кд, позволяющие соотнести среднюю стоимость упаковки антипсихотических средств и стоимость средней суточной дозы антипсихотических средств с доходами потребителей: $Kd1 = (\text{средняя стоимость ЛС/средний размер пенсии}) \times 100$; $Kd2 = (\text{средняя стоимость ЛС/прожиточный минимум}) \times 100$; $Kd3 = (\text{стоимость средней суточной дозы ЛС/средний размер пенсии}) \times 100$; $Kd4 = (\text{стоимость средней суточной дозы ЛС/прожиточный минимум}) \times 100$, а также общий коэффициент доступности

(Кд общ.) = $(Kd1 + Kd2 + Kd3 + Kd4) / 4$. Чем выше значение коэффициента доступности, тем доступность АПЛС ниже, а у потребителей меньше возможности их приобретать [3].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что на рынке Гомельского региона присутствуют 9 антипсихотических препаратов, которые в 66,7 % представлены генерическими лекарственными средствами (ГЛС). В 44,4 % случаях АПЛС были произведены белорусскими фармпредприятиями. Все оригинальные лекарственные средства (ОЛС) были зарубежного производства, 66,7 % генериков имели отечественное происхождение. В 55,0 % случаев ЛС были представлены атипичными АПЛС, из которых 60,0 % ЛС были произведены в Республике Беларусь.

Средняя стоимость АПЛС за упаковку колебалась от 1,48 до 156,77 бел. руб., стоимость средней суточной дозы варьировала от 0,02 до 5,23 бел. руб. Минимальная средняя стоимость АПЛС за одну упаковку приходилась на Галоперидол-Озон («Озон», Россия), а самая высокая — на Оланзапин («Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Минимальная стоимость одного дня лечения отмечалась при использовании Галоперидол-Озона («Озон», Россия), а максимальная — при использовании Флюанксол («Лундбек», Дания). Средняя стоимость за упаковку и стоимость средней суточной дозы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Ценовая доступность антипсихотических лекарственных препаратов
Table 1. Price affordability of antipsychotic drugs

Коммерческое наименование (МНН)	Производитель	ОЛС/ ГЛС	Дозировка		Средняя стоимость за упаковку (бел. руб.)	Рекомендуемая суточная доза, мг	Стоимость средней суточной дозы ЛС (бел. руб.)
			мг/ таб.	таблеток в упаковке			
Типичные АПЛС							
Галоперидол	«Озон», Россия	ГЛС	5	50	1,48	3	0,02
Клопиксол Акуфаз (зуклопентиксол)	«Лундбек», Дания	ОЛС	10	50	12,77	10	0,26
Хлорпротиксен	Борисовский ЗМП, Республика Беларусь	ГЛС	50	30	5,97	150	0,6
Флюанксол (флюпентиксол)	«Лундбек», Дания	ОЛС	0,5	100	34,22	8	5,47

Окончание таблицы 1
End of Table 1

Коммерческое наименование (МНН)	Производитель	ОЛС/ ГЛС	Дозировка		Средняя стоимость за упаковку (бел. руб.)	Рекомендуемая суточная доза, мг	Стоимость средней суточной дозы ЛС (бел. руб.)
			мг/ таб.	таблеток в упаковке			
Атипичные АПЛС							
Клозапин	Борисовский ЗМП, Республика Беларусь	ГЛС	25	50	1,76	50	0,07
Клозапин Максфарма	«Максфарма», Кипр	ГЛС	25	100	19,64	50	0,39
Рисперидон Боримед	«Белмедпрепараты», Республика Беларусь	ГЛС	2	20	4,92	2	0,49
Рисполепт (рисперидон)	«Янссен», Италия	ОЛС	2	20	35,11	2	1,76
Оланзапин	«Белмедпрепараты», Республика Беларусь	ГЛС	10	30	156,77	10	5,23

В сравнительном анализе средней стоимости одной упаковки со средним размером пенсии и бюджетом прожиточного минимума (Кд1, Кд2) лучшее соотношение имели такие препараты, как «Галоперидол-Озон» («Озон», Россия), «Клозапин Максфарма» («Максфарма», Кипр) и «Хлорпротиксен» (Борисовский ЗМП, Республика Беларусь). Наиболее высокие коэффициенты доступности показали Рисполепт («Янссен», Италия) и Оланзапин («Белмедпрепараты», Республика Беларусь).

При сравнении стоимости средней суточной дозы ЛС со средним размером пенсии и бюджетом прожиточного минимума (Кд3, Кд4) более доступными оказались Галоперидол-Озон («Озон», Россия) и Клозапин (Борисовский ЗМП, Республика Беларусь), менее доступными — Рисполепт («Янссен», Италия), Оланзапин («Белмедпрепараты», Республика Беларусь)

и Флюанксол («Лундбек», Дания). По интегральному показателю Кд общ. лидирующая позиция по доступности принадлежала Галоперидолу-Озону («Озон», Россия), на 2-м и 3-м месте, соответственно, находились Клозапин (Борисовский ЗМП, Республика Беларусь) и Клозапин Максфарма (Максфарма, Кипр). Наименее доступным по этому показателю оказался Оланзапин («Белмедпрепараты», Республика Беларусь). По критерию, учитывающему среднюю стоимость курса лечения $([Кд3 + Кд4] / 2)$ и характеризующему доступность курсового лечения, наиболее экономически эффективными являлись препараты — лидеры этой группы, среди которых рекомендуется осуществлять подбор АПЛС [6]. Результаты расчета коэффициентов доступности антипсихотических лекарственных препаратов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Коэффициенты доступности антипсихотических лекарственных препаратов
Table 2. Coefficients of affordability of antipsychotic drugs

Коммерческое наименование	Производитель	ОЛС / ГЛС	Кд1	Кд2	Кд3	Кд4	Кд _{общ.}	Кд3 + Кд4/2
Типичные								
Галоперидол	«Озон», Россия	ГЛС	0,345	0,497	0,004	0,01	0,214	0,007
Хлорпротиксен	Борисовский ЗМП, Республика Беларусь	ГЛС	1,395	2,011	0,140	0,067	0,903	0,103
Клопиксол Акуфаз (зуклопентиксол)	«Лундбек», Дания	ОЛС	2,987	4,306	0,597	0,086	1,994	0,341
Флюанксол (флюпентиксол)	«Лундбек», Дания	ОЛС	8,004	11,538	1,281	0,115	15,235	0,698

Окончание таблицы 2
End of Table 2

Коммерческое наименование	Производитель	ОЛС / ГЛС	Кд1	Кд2	Кд3	Кд4	Кд _{общ.}	Кд3 + Кд4/2
Атипичные								
Клозапин	Борисовский ЗМП, Республика Беларусь	ГЛС	0,482	0,593	0,016	0,012	0,276	0,014
Рisperидон Боримед	«Белмедпрепараты», Республика Беларусь	ГЛС	1,151	1,659	0,115	0,083	0,752	0,099
Клозапин Максфарма	«Максфарма», Кипр	ГЛС	4,595	6,623	0,092	0,066	2,844	0,079
Рисполепт (рисперидон)	«Янссен», Италия	ОЛС	8,214	11,839	0,411	0,592	5,264	0,502
Оланзапин	«Белмедпрепараты», Республика Беларусь	ГЛС	36,676	52,865	1,223	1,762	23,132	1,493

При выборе между типичными и атипичными антипсихотиками следует учитывать, что более высокая степень сродства типичных АПЛС как к дофаминовым D₂-рецепторам, так и рецепторам других типов обуславливает многообразие их фармакологических свойств и делает их более «тяжелыми», зачастую плохо переносимыми ЛС. Даже при краткосрочном использовании типичные антипсихотики приводят к развитию ряда побочных эффектов, в первую очередь экстрапиримидных расстройств и нарушениям когнитивной функции. Из-за этого их применение, особенно у людей пожилого возраста, часто приходится ограничивать, назначать минимальную дозировку и комбинировать с корректирующими ЛС, что влечет за собой не только увеличение стоимости лечения, но и влияет на экономическую доступность самих АПЛС.

Преобладание на рынке генерических антипсихотиков, которые очевидно фармакоэкономически более доступны по сравнению с оригинальными АПЛС, делает лечение пациентов, особенно в старшей возрастной группе, более доступным. Замена на генерики — один из наиболее активно используемых способов снижения стоимости и увеличения доступности лечения во всех странах мира. Благодаря отсутствию монополии патентодержателя по истечении срока патентной защиты и отсутствию необходимости проведения дорогостоящих лабораторных испытаний на животных, а затем клинических испытаний на людях, цены на ГЛС существенно ниже, чем цены на оригинальные препараты. Так, согласно докладу FDA, в 2010 г. рецепты на генерики составляли 70 % от общего числа выписанных рецептов, при этом экономия за счет использования ГЛС в системе здравоохранения США за десятилетие составила 824 млрд долл. [7]. Но не всегда снижение стоимости генериче-

ского препарата оставляет сохранным качество ЛС. Преимуществами ОЛС являются доказанная в крупных рандомизированных клинических исследованиях эффективность и безопасность, инновационность, воспроизводимость эффекта и жесткий контроль качества. Только при их применении можно получить именно тот терапевтический эффект, который описан в инструкции, составленной на основании проведенных доклинических и клинических испытаний ОЛС. Поэтому оригинальные лекарственные препараты всегда будут иметь клиническое преимущество при одном и несомненном недостатке: высокой цене, в которую заложены все расходы производителя, связанные с выводом ЛС на фармацевтический рынок [8, 12, 13, 14].

Однако иногда появляются такие генерические препараты, которые по доступности не только не превосходят, а даже уступают некоторым ОЛС. В настоящем исследовании таким препаратом оказался «Оланзапин» («Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Его ощутимым преимуществом считается хорошая переносимость, минимум побочных эффектов, снижение риска лекарственной депрессии, когнитивных и двигательных нарушений [9, 15]. Он не только хорошо справляется с бредовыми расстройствами и галлюцинациями, но и убирает такую негативную шизофреническую симптоматику, как расстройства памяти, речи и мышления [12].

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что современный фармацевтический рынок антипсихотических препаратов в Гомельском регионе Республики Беларусь предоставляет пациенту с деменцией широкий выбор и возможность определения критерия для предпочтения при покупке конкретного АПЛС.

Список литературы

1. Швед ЖЗ, Авдитовский ВВ, Гирдюк ВП. Оценка психического и физического благополучия у пожилых людей. В: Сборник материалов областного научно-практического семинара, посвященного 25-летию медико-психологического факультета Гродненского государственного медицинского университета; 2018 18 мая; Гродно: ГрГМУ, 2018;184-186. [дата обращения 2022 май 15]. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/8429>
2. Приказ РБ № 1387 О клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами, от 31.12.2010. [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт Кодексы, законы и законодательные документы Республики Беларусь. [дата обращения 2022 май 15]. 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/2010/99772>
3. Бюджет прожиточного минимума, 2022. [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт [Myfin.by](http://myfin.by). [дата обращения 2022 июнь 25]. Режим доступа: <https://myfin.by/wiki/term/byudzhet-prozhitochnogo-minimuma>
4. Средняя пенсия по возрасту, 2022. [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт [Myfin.by](http://myfin.by). [дата обращения 2022 июнь 25]. Режим доступа: <https://myfin.by/wiki/term/pensiya-po-vozzrastu-v-belarusi>
5. Средняя социальная пенсия, 2022. [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт [Myfin.by](http://myfin.by). [дата обращения 2022 июнь 25]. Режим доступа: <https://myfin.by/wiki/term/pensiya-po-invalidnosti-v-belarusi>
6. Пучкова ОМ, Самощенко ИФ, Лебедев АВ, Шинкаренко ТО. Анализ экономической доступности сердечно-сосудистых жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов в Орловской области. В: Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины»; 2018 12 мая; Омск, ИЦРОН, 2018;5:107. [дата обращения 2022 май 15]. Режим доступа: <https://izron.ru/articles/aktualnye-voprosy-i-perspektivy-razvitiya-meditsiny-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhdunarodno-sektsiya-49-organizatsiya-farmatsevticheskogo-dela-spetsialnost-14-04-03/analiz-ekonomicheskoy-dostupnosti-serdechno-sosudistykh-zhiznenno-neobkhodimykh-i-vazhneyshikh-lekar/>
7. Дженерик. [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт Википедия. [дата обращения 2022 июнь 11]. Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BA>
8. Иллариошкин СН. Болезнь Паркинсона и проблема Дженериков. *Нервные болезни*. 2015;(5):1-4. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2015/12/nb-1-2015-02.pdf?download=1>
9. Лечение шизофрении: методики и современные возможности [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт IsraClinic. [дата обращения 2022 июнь 11]. Режим доступа: <https://www.israclinic.com/nashi-publikatsii/psikhiatriya/lechenie-shizofrenii-metodiki-i-sovremennye-vozmozhnosti/>
10. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь. [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт МЗ РБ Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». [дата обращения 2022 июнь 10]. Режим доступа: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results
11. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 2:5-99; discussion 100-102; quiz 103-4. [date of access 2022 June 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14994733/>
12. Соколов АВ, Липатова ИС. Оригинальные препараты и дженерики: проблема выбора. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2010;(2):44-48. [дата обращения 2022 июнь 18]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/originalnye-preparaty-i-dzheneriki-problema-vybora-1>
13. Белоусов ЮБ. Дженерики – Мифы и реалии. *Ремедиум*. 2003;(7-8):4-9. [дата обращения 2022 июнь 18]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dzheneriki-mify-i-realii/viewer>
14. Зырянов СК, Фитилев ИИ, Шкробнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(1):4-10. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10>
15. Kirkham J, Sherman C, Velkers C, Maxwell C, Gill S, Rochon P, Seitz D. Antipsychotic Use in Dementia. *Can J Psychiatry*. 2017 Mar;62(3):170-181. DOI: <https://doi.org/10.1177/0706743716673321>

References

1. Shved ZHZ, Avditovsky BB, Girdyuk VP. Assessment of mental and physical well-being in the elderly. In: Collection of materials of the regional scientific and practical seminar dedicated to the 25th anniversary of the Medical and Psychological Faculty of Grodno State Medical University; 2018 May 18; Grodno: GrSMU, 2018;184-186. [date of access 2022 May 15]. Available from: <http://elib.grsmu.by/handle/files/8429> (in Russ.).
2. Order of the Republic of Belarus No. 1387 On the Clinical Protocol for the Provision of medical care to Patients with Mental and Behavioral Disorders, dated 31.12.2010. [Electronic resource]. Global website Codes, laws and legislative documents of the Republic of Belarus. [date of access 2022 May 15]. 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/2010/99772> (in Russ.).
3. The budget of the subsistence minimum, 2022. [Electronic resource]. Global website [Myfin.by](http://myfin.by). [date of access 2022 June 25]. Available from: <https://myfin.by/wiki/term/byudzhet-prozhitochnogo-minimuma> (in Russ.).
4. Average retirement pension, 2022. [Electronic resource]. Global website [Myfin.by](http://myfin.by). [date of access 2022 June 25]. Available from: <https://myfin.by/wiki/term/pensiya-po-vozzrastu-v-belarusi> (in Russ.).
5. Average social pension, 2022. [Electronic resource]. Global website [Myfin.by](http://myfin.by). [date of access 2022 June 25]. Available from: <https://myfin.by/wiki/term/pensiya-po-invalidnosti-v-belarusi> (in Russ.).
6. Puchkova OM, Samoshchenkova IF, Lebedev AV, Shinkarenko TO. Analysis of the economic availability of cardiovascular vital and essential medicines in the Orel region. In: Collection of scientific papers on the results of the international scientific and practical conference «Topical issues and prospects for the development of medicine»; 2018 May 12; Omsk, ICRON, 2018;5:107. [date of access 2022 May 15]. Available from: <https://izron.ru/articles/aktualnye-voprosy-i-perspektivy-razvitiya-meditsiny-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhdunarodno-sektsiya-49-organizatsiya-farmatsevticheskogo-dela-spetsialnost-14-04-03/analiz-ekonomicheskoy-dostupnosti-serdechno-sosudistykh-zhiznenno-neobkhodimykh-i-vazhneyshikh-lekar/> (in Russ.).
7. Generic. [Electronic resource]. The global Wikipedia website. [date of access 2022 June 11]. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BA> (in Russ.).

8. Illarioskin SN. Parkinson's disease and the problem of Generics. *Nervous diseases*. 2015;(5):1-4. Available from: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2015/12/nb-1-2015-02.pdf?download=1> (in Russ.).
9. Treatment of schizophrenia: methods and modern possibilities [Electronic resource]. IsraClinic global website. [date of access 2022 June 11]. Available from: <https://www.israclinic.com/nashi-publikatsii/psikhatriya/lechenie-shizofrenii-metodiki-i-sovremennye-vozmozhnosti/> (in Russ.).
10. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. [Electronic resource]. The global website of the Ministry of Health of the Republic of Belarus Registers of the UP «Center for Expertise and Testing in Healthcare». [date of access 2022 June 10]. Available from: https://www.rceth.by/Refbank/reestr-lekarstvennih_sredstv/results (in Russ.).
11. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 2:5-99; discussion 100-102; quiz 103-4. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14994733/>
12. Sokolov AB, Lipatova IS. Original drugs and generics: the problem of choice. *Medical technologies. Evaluation and selection*. 2010;(2):44-48. [date of access 2022 June 18]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/originalnye-preparaty-i-dzheneriki-problema-vybora-1> (in Russ.).
13. Belousov YUB. Generics are Myths and realities. *Remedium*. 2003;(7-8):4-9. [date of access 2022 June 18]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/dzheneriki-mify-i-realii/viewer> (in Russ.).
14. Zyryanov SK, Fitilev II, Shkrebneva II, Vozhaev AV. Interchangeability of drugs — clinical efficacy, safety. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;(1):4-10. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10>
15. Kirkham J, Sherman C, Velkers C, Maxwell C, Gill S, Rochon P, Seitz D. Antipsychotic Use in Dementia. *Can J Psychiatry*. 2017 Mar;62(3):170-181. DOI: <https://doi.org/10.1177/0706743716673321>

Информация об авторах / Information about the authors

Мирге Марина Николаевна, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-0525>
e-mail: m.mirge@yandex.ru

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

Трофимова Наталья Викторовна, к. м. н, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1970-8274>
e-mail: natfgom@tut.by

Marina N. Mirge, Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-0525>
e-mail: m.mirge@yandex.ru

Elena I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>
e-mail: elena.mikhailova@tut.by

Natalia V. Trofimova, Candidate of Medical Sciences; Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1970-8274>
e-mail: natfgom@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Мирге Марина Николаевна
e-mail: m.mirge@yandex.ru

Marina N. Mirge
e-mail: m.mirge@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 06.07.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 27.07.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Анализ данных ультразвукового исследования почечного трансплантата в посттрансплантационном периоде

О. И. Ананченко, А. О. Жарикова, В. Н. Жданович

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Проанализировать данные ультразвукового исследования почечного трансплантата у пациентов с благоприятным исходом трансплантации.

Материалы и методы. Проведен анализ 32 снимков и протоколов ультразвуковой диагностики почечного трансплантата (16 мужчин и 16 женщин), выполненной в первый день после трансплантации почки, а также через 3 месяца с момента вмешательства за 2017–2020 гг.

Результаты. Установлено, что для удовлетворительного течения посттрансплантационного периода при почечной аллотрансплантации характерно увеличение объема почечного трансплантата у мужчин первого и второго периодов зрелости — в 1,12 раза, у пожилых мужчин — в 1,24 раза, у женщин первого периода зрелости — в 1,07 раза, второго периода — в 1,17 раза, у женщин пожилого возраста — в 1,25 раза. Анализ перфузии паренхимы при энергетическом доплеровском картировании во всех исследуемых группах интерпретирован как хорошая либо удовлетворительная, что характеризовало благоприятный вариант течения посттрансплантационного периода.

Заключение. Мониторинг морфометрических и гемореологических показателей почечного трансплантата в течение трех месяцев и их сравнительный анализ в 1-е и 90-е сутки отражает положительную динамику функции почечного трансплантата. Исследование морфометрических и гемодинамических показателей почечного трансплантата позволяет объективно оценивать функциональное состояние почечного трансплантата в динамике с целью своевременного выявления различных осложнений в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: почечный трансплантат, ультразвуковое исследование, хроническая болезнь почек, трансплантация почек, почка, размеры

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ананченко ОИ, Жарикова АО, Жданович ВН. Анализ данных ультразвукового исследования почечного трансплантата в посттрансплантационном периоде. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):30–34. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-04>

Analysis of kidney transplant ultrasound data analysis in the post-transplant period

Oleg I. Ananchenko, Anastasiya O. Zharikova, Vitaly N. Zhdanovich

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the data of ultrasound examination of the kidney transplant in patients with a favorable outcome of transplantation.

Materials and methods. The analysis of 32 images and protocols of ultrasound diagnostics of a kidney transplant (16 men and 16 women), implemented on the 1st day after kidney transplantation, as well as 3 months after the intervention in 2017-2020, was carried out.

Results. It was found that for a satisfactory course of the post-transplant period with renal allotransplant, an increase in the volume of kidney transplant was characteristic in men of the first and second periods of maturity – by 1.12 times, in elderly men – by 1.24 times, in women of the first period of maturity – by 1.07 times, the second period – 1.17 times,

in elderly women - 1.25 times. Analysis of parenchyma perfusion by energy Doppler mapping in all studied groups was interpreted as good or satisfactory, which characterized the favorable course of the post-transplant period.

Conclusion. Monitoring of morphometric and hemorheological parameters of a kidney transplant for 3 months and their comparative analysis on the 1st and 90th day reflects a positive dynamic of the kidney transplant function. The study of the morphometric and hemodynamic parameters of the kidney transplant makes it possible to objectively assess the functional state of the kidney transplant in dynamic in order to timely identify various complications in the post-transplant period.

Keywords: kidney transplant, ultrasound examination, chronic kidney disease, kidney transplantation, kidney, size

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

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. Study conducted without sponsorship.

For citation: Ananchenko OI, Zharikova AO, Zhdanovich VN. Ananchenko OI, Zharikova AO, Zhdanovich VN. Analysis of kidney transplant ultrasound data analysis in the post-transplant period. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):30–34. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-04>

Введение

Для лечения пациентов с терминальной стадией хронических болезней почек наряду с гемо- и перитонеальным диализом используется трансплантация почки [1, 7]. Именно трансплантация позволяет достичь лучшей выживаемости пациентов и предоставить им максимально высокое качество жизни. Более 60 тыс. операций по трансплантации почки на сегодняшний день выполняется в мире ежегодно [2]. И Республика Беларусь не отстает от этой мировой практики.

В то же время многочисленные исследования показали, что риск смерти пациентов в раннем послеоперационном периоде существенно превышает такой риск у пациентов, которым выполнялся гемодиализ [1, 10].

Несмотря на значительный прогресс в трансплантологии и иммунологии, к сожалению, количество осложнений после выполненных трансплантаций почки (отторжение почечного трансплантата, в том числе необратимого и др.) не становится меньше. Однако внедрение новых достижений науки и медицины в области трансплантологии позволяет существенно снизить риск их возникновения [3].

Общепринятым хирургическим пособием трансплантации почки является гетеротопическая трансплантация почки в подвздошную область с контралатеральной стороны (правая на лево, левая направо) [5, 8].

Знание референтных значений критериев ультразвуковой диагностики почечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде позволит не только вовремя выявить патологические изменения в исследуемом органе, но и определить дальнейшую тактику лечения, избежав лишней диагностической нагрузки, что повысит качество жизни пациентов, а также сократит сроки их пребывания в стационаре.

Цель исследования

Проанализировать данные ультразвукового исследования почечного трансплантата у пациентов с благоприятным исходом трансплантации.

Материалы и методы

Материалом для изучения морфометрических и функциональных показателей почечного трансплантата являлись архивные данные: 32 снимка и протокола ультразвуковой диагностики почечного трансплантата (16 мужчин и 16 женщин), проведенной в первый день после трансплантации почки, а также через 3 месяца с момента вмешательства за 2017–2020 гг., полученные в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»). Оперативные вмешательства (трансплантация почки) были выполнены на базе хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Ультразвуковые исследования почечного трансплантата проводились в отделении ультразвуковой диагностики ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с использованием оборудования: сканера ультразвукового VOLUSON 730 EXP «GE Medical Systems», сканера ультразвукового ACCUVIX V10 и сканера ультразвукового ACCUVIX A-30, сканера ультразвукового VOLUSON i «GE Medical Systems», Siemens Sonoline G60 S.

Статистическая обработка данных проводилась в программе «Statistica» 12.7.

Методы исследования: проспективный и эмпирический.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов с почечным трансплантатом по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов с почечным трансплантатом по полу и возрасту
Table 1. Distribution of kidney transplant patients by gender and age

Возраст	Количество пациентов (n/%)	Пол	
		жен. (n/%)	муж. (n/%)
Первый период зрелого возраста (21–35 лет)	5/15,63	1/6,25	4/25,0
Второй период зрелого возраста (35–60 лет)	21/65,62	11/68,75	10/62,5
Пожилой возраст (60–75 лет)	6/18,75	4/25,0	2/12,5
Всего	32/100	16/93,3	16/6,7

Установлено, что наибольший удельный вес среди исследуемых пациентов составили лица во втором периоде зрелого возраста (35–60 лет) — 21 человек (65,62 %) как среди женщин — 11 человек (68,75 %), так и среди мужчин — 10 человек (62,5 %). При этом удельный вес пациентов в исследуемой группе в возрасте 35–60 лет (второй период зрелого возраста) был значимо выше ($p < 0,05$), чем в пожилом и более молодом возрасте.

Среди мужчин 25,0 % (4 человека) относились к первому периоду зрелого возраста (21–35 лет), в то время как 25,0 % (4 человека) женщин находились в пожилом возрасте (60–75 лет).

Анализ клинически значимых морфометрических показателей УЗИ почечного трансплантата, а именно объем трансплантата (V) и толщина паренхимы (Н) в первый день после трансплантации почки (П/Т), а также через 3 месяца П/Т представлен в таблице 2.

Таблица 2. Морфометрические показатели УЗИ почечного трансплантата у пациентов различных половозрастных групп в раннем посттрансплантационном периоде
Table 2. Morphometric parameters of kidney transplant ultrasound in patients of different age and gender groups in the early post-transplant period

Возраст	УЗИ (1-й день П/Т)				УЗИ (3 мес. П/Т)			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	V (см ³)	H (см)						
Первый период зрелого возраста (21–35 лет)	205,5	1,75	220	1,7	230	1,8	235	1,7
Второй период зрелого возраста (35–60 лет)	205,5	1,8	180	1,9	231	1,85	210	1,9
Пожилой возраст (60–75 лет)	165	1,6	160	1,8	204	1,8	200	1,8

Прирост медианы объема трансплантата и толщины паренхимы у мужчин первого периода зрелости (25 %) через 3 месяца П/Т составил 24,5 см³ и 0,05 см соответственно. Среди женщин в возрасте от 21 до 35 лет (6,25 %) исследуемые показатели объема трансплантата увеличились через 3 месяца на 15 см³, толщина паренхимы не изменилась.

Медианы морфометрических показателей у мужчин второго периода зрелости (62,5 %) увеличились на 25,5 см³ и 0,05 см. У женщин второго периода зрелого возраста (68,75 %) показатели

объема трансплантата увеличились на 30 см³, толщина паренхимы не изменилась.

У мужчин пожилого возраста (12,5 %) объем трансплантата и толщины паренхимы увеличились на 39 см³ и 0,2 см соответственно, а у женщин пожилого возраста (25 %) — на 40 см³, толщина паренхимы не изменилась.

Показатели индекса резистентности (IR) почечной артерии (ПА) и проходимости (мл/с) почечной вены (ПВ) в первый день П/Т и спустя 3 месяца П/Т у пациентов в посттрансплантационном периоде представлены в таблице 3.

Таблица 3. Гемодинамические показатели УЗИ почечного трансплантата у пациентов различных половозрастных групп в посттрансплантационном периоде

Table 3. Hemodynamic parameters of kidney transplant ultrasound in patients of different age and gender groups in the post-transplant period

Возраст	УЗИ (1-й день П/Т)				УЗИ (3 мес. П/Т)			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	ПА (IR)	ПВ (мл/с)	ПА (IR)	ПВ (мл/с)	ПА (IR)	ПВ (мл/с)	ПА (IR)	ПВ (мл/с)
Первый период зрелого возраста (21–35 лет)	0,69	19,65	0,7	14	0,71	18,1	0,75	12,9
Второй период зрелого возраста (35–60 лет)	0,74	13,69	0,72	15,1	0,7	18,05	0,75	20,3
Пожилой возраст (60–75 лет)	0,66	16,7	0,77	13,25	0,7	14,96	0,77	16,55

При помощи цветового доплеровского картирования скоростей кровотока оценивали равномерность и степень «прокрашивания» сосудов почки от уровня магистральных до дуговых почечных артерий и вен, а также проходимость магистральных почечных сосудов [9]. Так, при достаточно хорошо выраженном сосудистом рисунке от основной артерии до дуговых ветвей можно судить о трансплантате как об органе с сохранной архитектурой [6]. При патологических состояниях отмечается обеднение сосудистого рисунка аллотрансплантата [4].

Среди мужчин первого периода зрелого возраста (21–35 лет) в 100 % случаев (4 человека) перфузия паренхимы оценивалась как «хорошая».

В группе мужчин второго периода зрелого возраста (35–60 лет) у 80 % (8 человек) перфузия паренхимы оценивалась как «хорошая», у 10 % (1 человек) — «удовлетворительная», у 10 % (1 человек) — «сниженная».

У мужчин группы пожилого возраста (60–75 лет) в 100 % случаев (2 человека) перфузия паренхимы определялась как «удовлетворительная».

Что касается женщин, то среди исследуемых первого периода зрелого возраста (21–35 лет) в 100 % случаев (1 человек) перфузия определялась как «хорошая».

Среди женщин второго периода зрелого возраста (35–60 лет) у 63,64 % (7 человек) перфузия определялась как «хорошая», у 36,36 % (4 человека) — как «удовлетворительная».

У женщин пожилого возраста (60–75 лет) перфузия паренхимы определялась как «хоро-

шая» у 25 % (1 человек), как «удовлетворительная» — у 50 % (2 человека), как «сниженная» — у 25 % (1 человек).

Заключение

В результате проведенной аналитической работы были сформулированы следующие выводы:

1. На основании ультразвукового исследования функция трансплантата оценена как «удовлетворительная», поскольку наблюдалась положительная динамика в морфометрических и гемодинамических показателях почечного трансплантата в сравнении с показателями раннего послеоперационного периода (на первые сутки).

2. Увеличение объема почечного трансплантата у мужчин первого и второго периодов зрелости произошло в 1,12 раза, у пожилых мужчин — в 1,24 раза, у женщин первого периода зрелости — в 1,07 раза, второго периода — в 1,17 раза, у женщин пожилого возраста — в 1,25 раза.

3. Мониторинг морфометрических и геморегуляторных показателей почечного трансплантата в течение 3 месяцев и их сравнительный анализ в 1-е и 90-е сутки отражает положительную динамику функции почечного трансплантата.

4. Анализ перфузии паренхимы при энергетическом доплеровском картировании во всех исследуемых группах интерпретирован как «хорошая» либо «удовлетворительная», что характеризовало благоприятный вариант течения посттрансплантационного периода.

Список литературы

1. Данович ГМ. Трансплантация почки. Пер с англ. под ред Мойсюка ЯГ. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 848 с.
2. Kable T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Lucan M, Nicita G, Susal C. Трансплантация почки: Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов, 2010. Пер с англ. под ред Перлина ДВ. Москва, РФ: АБВ-Пресс; 2010. 100 с.

3. Мойсюк ЯГ, Шаршаткин АВ, Арутюнян СМ и др. Трансплантация почки от живого родственного донора. *Нефрология и диализ*. 2001. Vol 3(3):328-334.

4. Zimmerman PRN, Schiepers C. Diagnostic imaging in kidney transplantation. *Handbook of kidney transplantation*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 347-368.

5. Колсанов АВ, Харитонов БИ, Иванова ВД, Миронов АА, Яремин БИ, Юнусов РР и др. Вопросы трансплантации органов: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Самара, РФ: СамГМУ; 2008. 118 с.

6. Ананченко ОИ, Жарикова АО. Клинически значимые морфометрические и функциональные показатели почечного трансплантата по данным ультразвукового исследования в раннем послеоперационном периоде. В: сб. науч. ст. VII International Scientific and Practical Conference «Scientific Research in XXI Century»; 2020 16-18 октября; Оттава, Канада. Оттава: SPC «InterConf», 2020;1:249-254.

7. Pesavento TE. Kidney transplantation in the context of renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):2035-2039.

DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.05500809>

8. Domagala P, van den Berg T, Tran K, et al. Surgical Safety and Efficacy of Third Kidney Transplantation in the Ipsilateral Iliac Fossa. *Ann Transplant.* 2019;24:132-138.

DOI: <https://doi.org/10.12659/AOT.913300>

9. Mocny G, Bachul P, Chang ES, Kulig P. The value of Doppler ultrasound in predicting delayed graft function occurrence after kidney transplantation. *Folia Med Cracov.* 2016;56(4):51-62 [date of access 2021 February 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325953/>

10. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(2):138-144.

DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.85gr.18001>

References

1. Danovich GM. Transplantacija pochki. Translated from engl, edit Mojsjuk JaG. Moskov: GJeOTAR-Media; 2013. 848 p. (in Russ.).

2. Kable T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Lucan M, Nicita G, Susal C. Transplantacija pochki: Klinicheskie rekomendacii Evropejskoj Asociacii Urologov, 2010: Translated from engl, edit Perlin DV. Moskov: ABV-Press; 2010. 100 p. (in Russ.).

3. Mojsjuk JaG, Sharshatkin AV, Arutjunjan SM, et al. Transplantacija pochki ot zhivogo rodstvennogo donora. *Nefrologija i dializ.* 2001. Vol 3(3):328-334. (in Russ.).

4. Zimmerman PRN, Schiepers C. Diagnostic imaging in kidney transplantation. Handbook of kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 347-368.

5. Kolsanov AV, Haritonov BI, Ivanova VD, Mironov AA, Jaremin BI, Junusov RR, et al. Voprosy transplantacii organov: Uchebnoe posobie dlja studentov medicinskih vuzov. Samara: SamGMU; 2008. 118 p. (in Russ.).

6. Ananchenko OI, Zharikova AO. Klinicheski znachimye morfometricheskie i funkcional'nye pokazateli pochechnogo

transplantata po dannym ul'trazvukovogo issledovaniya v ranнем послеоперационном периоде. В: сб. науч. ст. VII International Scientific and Practical Conference «Scientific Research in XXI Century»; 2020 16-18 oktjabrja; Ottava, Kanada. Ottava: SPC «InterConf», 2020;1:249-254. (in Russ.).

7. Pesavento TE. Kidney transplantation in the context of renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):2035-2039.

DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.05500809>

8. Domagala P, van den Berg T, Tran K, et al. Surgical Safety and Efficacy of Third Kidney Transplantation in the Ipsilateral Iliac Fossa. *Ann Transplant.* 2019;24:132-138.

DOI: <https://doi.org/10.12659/AOT.913300>

9. Mocny G, Bachul P, Chang ES, Kulig P. The value of Doppler ultrasound in predicting delayed graft function occurrence after kidney transplantation. *Folia Med Cracov.* 2016;56(4):51-62 [date of access 2021 February 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325953/>

10. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(2):138-144.

DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.85gr.18001>

Информация об авторах / Information about the authors

Ананченко Олег Иванович, студент лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-6871>

e-mail: krovativa@gmail.com

Жарикова Анастасия Олеговна, студент лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4174-8288>

e-mail: anastazia.zharikova@gmail.com

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-3537-2803>

e-mail: zhdanovichvit@mail.ru

Oleg I. Ananchenko, student of the Medical Faculty, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-6871>

e-mail: krovativa@gmail.com

Anastasiya O. Zharikova, student of the Medical Faculty, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4174-8288>

e-mail: anastazia.zharikova@gmail.com

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-3537-2803>

e-mail: zhdanovichvit@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ананченко Олег Иванович

e-mail: krovativa@gmail.com

Oleg I. Ananchenko

e-mail: krovativa@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 12.05.2021

Поступила после рецензирования / Accepted 05.04.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022

УДК 616.231-089.85:616.8-08

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-05>

Трахеостомия как компонент интенсивной терапии заболеваний центральной нервной системы

А. М. Карамышев¹, А. В. Леонов², П. А. Щербакова³, А. Л. Грибач⁴

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

³Гомельская городская клиническая больница № 3, г. Гомель, Беларусь

⁴Гомельская областная детская клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Выявить эффективные и безопасные сроки проведения трахеостомии у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) путем сравнительной оценки длительности респираторной поддержки и интенсивной терапии, частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, уровня сознания по шкале ком Глазго (ШКГ), выживаемости, а также частоты развития осложнений.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование среди пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, находившихся на лечении с 2010 по 2017 г., которым была выполнена трахеостомия. Пациенты (n = 131) были разделены на 3 группы в зависимости от сроков наложения трахеостомы.

Результаты. Выявлена зависимость между ранней трахеостомией и длительностью респираторной поддержки, продолжительностью койко-дней, вероятностью развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов нейрореанимационного профиля; не выявлена зависимость между сроками проведения трахеостомии и уровнем неврологического исхода, выживаемостью у данной категории пациентов.

Заключение. Применение ранней трахеостомии при интенсивной терапии пациентов с заболеваниями ЦНС является эффективным, что доказывается меньшей в 2,2 раза длительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и в 1,9 раза продолжительностью интенсивной терапии, в 1,6 раза снижением риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, при этом не оказывая влияния на исходы, и безопасным, в виду отсутствия осложнений как во время, так и после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, пункционно-дилатационная трахеостомия, интенсивная терапия, респираторная поддержка

Вклад авторов. Карамышев А.М.: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, редактирование, обсуждение данных; Леонов А.В., Щербакова П.А.: сбор материала и создание базы данных, обзор публикаций по теме статьи; Карамышев А.М., Грибач А.Л.: 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: Карамышев АМ, Леонов АВ, Щербакова ПА, Грибач АЛ. Трахеостомия как компонент интенсивной терапии заболеваний центральной нервной системы. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):35–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-05>

Tracheostomy as a component of intensive care for central nervous system diseases

Andrei M. Karamyshau¹, Andrei V. Leonau², Palina A. Shcharbakova³, Aliaksei L. Hrybach⁴

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel regional clinical oncological dispensary, Gomel, Belarus

³Clinical city hospital №3, Gomel, Belarus

⁴Gomel regional children clinical hospital, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To reveal the effective and safe timing of tracheostomy in patients with CNS diseases by comparative assessment of the duration of respiratory support and ICU, the frequency of development ventilator-associated pneumonia, the assessment of the level of consciousness according to the Glasgow Coma Scale (GCS), survival rate, as well as the incidence of complications rate.

Materials and methods. A retrospective study was conducted among neurological and neurosurgical patients treated from 2010 to 2017 who underwent tracheostomy. Patients (n=131) were divided into 3 groups depending on the tracheostomy time.

Results. The relation between early tracheostomy and the duration of respiratory support, the ICU bed-day, the probability of developing ventilator-associated pneumonia in patients with the central nervous system pathology was revealed; no relationship was found between the tracheostomy time and the neurological outcome and survival rate in this category patients.

Conclusion. The use of early tracheostomy in intensive care of patients with the central nervous system pathology is effective, which is proved by a 2,2 times reduction of the duration of mechanical ventilation, by a 1.9 times reduction of the duration of the ICU day, by a 1.6 times lower risk of developing ventilator-associated pneumonia, without affecting outcomes and being safe due to the absence a lot of complications both during and after the surgical intervention.

Keywords: *airway open technique, puncture-dilation tracheostomy, ICU, respiratory support*

Author contributions. Karamyshau A.M.: research concept and design, statistical data processing, editing, discussing data; Leonau A. U. and P. Shcharbakova P.A.: reviewing publications on the topic of the article, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data; Karamyshau A.M. and A. Hrybach A.L.: checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Karamyshau AM, Leonau AV, Shcharbakova PA, Hrybach AL. Tracheostomy as a component of intensive care for central nervous system diseases. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):35–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-05>

Введение

Пациенты с поражением ЦНС составляют 35 % от всех нуждающихся в интенсивной терапии (ИТ) и реанимации. Данная патология, как правило, сопровождается центральным типом дыхательной недостаточности и зачастую требует длительного проведения респираторной поддержки с протезированием верхних дыхательных путей (ВДП). Трахеостомия (ТСТ) является одним из вариантов обеспечения проходимости ВДП и частью ИТ при патологии ЦНС [1].

Трахеостомия известна со времен Древнего Египта, т. е. почти 3,5 тыс. лет она является хирургическим вмешательством, направленным на создание временного или стойкого соустья между трахеей и окружающей средой [2].

На современном этапе развития хирургии и ИТ, по данным литературных источников, существуют следующие методики проведения данной процедуры в зависимости от применяемой техники: классическая хирургическая (открытая ТСТ) и пункционно-дилатационная трахеостомия (ПДТ) с ее техническими модификациями. С целью повышения эффективности и безопасности применяют видеоассистированную ПДТ посредством фибробронхоскопии (ФБС) [3].

Как и любая хирургическая операция, трахеостомия имеет показания, противопоказания и несет в себе риск развития осложнений [3, 4].

В зависимости от выявления показаний и сроков выполнения данного вида оперативных вмешательств выделяют: экстренную (ТСТ выполняется незамедлительно), срочную (в течение ближайших суток) и плановую (в бли-

жайшее время, не ограниченное текущими сутками) [5].

Трахеостомия относится к малотравматичным вмешательствам, однако вероятность развития осложнений не исключается как в период ее выполнения, так и в послеоперационном периоде. Возможны следующие виды осложнений: кровотечения, паратрахеальная установка трахеостомической канюли, повреждение стенок пищевода и гортанных нервов, пролежни трахеи с образованием свищей, пневмоторакс с или без подкожной эмфиземы, а также рубцовые стенозы трахеи [3, 4, 6].

Современный взгляд на данную проблему не имеет единого мнения по поводу сроков наложения ТСТ пациентам неврологического профиля. Имеются литературные данные, связывающие срок наложения ТСТ с неврологическим прогнозом, длительностью проведения ИВЛ, длительностью нахождения пациента на лечении в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ), частотой инфекционных осложнений, таких как вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), общей стоимостью проведенной терапии, отсутствием влияния на выживаемость. Однако вопрос о преимуществах и эффективных и безопасных сроках проведения данной процедуры до сих пор является дискуссионным [7–13].

Цель исследования

Выявить эффективные и безопасные сроки проведения трахеостомии у пациентов с заболеваниями ЦНС путем сравнительной оценки

длительности респираторной поддержки и интенсивной терапии, частоты развития ВАП, уровня сознания по ШКГ, выживаемости, а также частоты развития осложнений.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование на базе отделения реанимации и интенсивной терапии учреждения «Гомельская областная клиническая больница» среди пациентов невро-

логического и нейрохирургического профиля, находившихся на лечении с 2010 по 2017 г., которым была выполнена ТСТ. Были изучены медицинские карты 131 пациента, сформирована база данных. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от сроков наложения ТСТ (группа 1 — 1–4-й день, группа 2 — 5–8-й день, группа 3 — 9-й и последующие дни). Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп, Me [LQ; UQ]
Table 1. Comparative characteristics of the study groups, Me [LQ; UQ]

Признак	Группа 1 (n = 58)	Группа 2 (n = 53)	Группа 3 (n = 20)	p
Соотношение мужчин/женщин, %	74,1 / 25,9	75,5 / 24,5	80,0 / 20,0	> 0,05
Возраст, годы	51,5 [31,0; 63,0]	53,5 [41,5; 63,5]	56,0 [49,0; 69,0]	> 0,05
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	21,3 [19,0; 32,3]	24,5 [20,1; 28,1]	25,9 [19,2; 32,0]	> 0,05
Уровень сознания по ШКГ на момент поступления, баллы	11,5 [7,0; 14,0]	10,0 [7,0; 13,0]	12,0 [7,5; 14,0]	> 0,05
Нозологический состав, %				
ЧМТ	74,2	73,5	80,0	> 0,05
Болезни системы кровообращения и сосудистые катастрофы	22,4	20,8	20,0	> 0,05
Новообразования	3,4	5,7	—	> 0,05
Тип проведенной трахеостомии, %				
ПДТ/Griggs ²	79,3	69,8	55,0	> 0,05
Верхняя трахеостомия	15,5	24,5	45,0	
Средняя трахеостомия	—	1,9	5,0	
Нижняя трахеостомия	5,2	3,8	—	

Данные группы сравнивались между собой по длительности респираторной поддержки, которая проводилась со дня начала ИВЛ до полного отлучения пациента от респиратора, количеством койко-дней, частоты развития ВАП, оценке уровня сознания после завершения курса интенсивной терапии по ШКГ, летальности и выживаемости. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel для Windows 8.1, StatSoft Statistica Trial 10.0. Соответствие выборки закону нормального распределения определялось по критерию Шапиро — Уилка. Исследуемая совокупность данных не соответствовала закону нормального распределения. Применялись не-

параметрические методы статистики: критерий Краскела — Уоллиса, критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони, Вилкоксона для внутригрупповых сравнений. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (LQ; UQ). Для категориальных данных применяли критерий Пирсона χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йейтса. Анализ выживаемости оценивался по кривой Каплана — Мейера. Статистическую значимость отличий признавали при значении уровня $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе оценки длительности респираторной поддержки нами получены данные, представленные на рисунке 1.

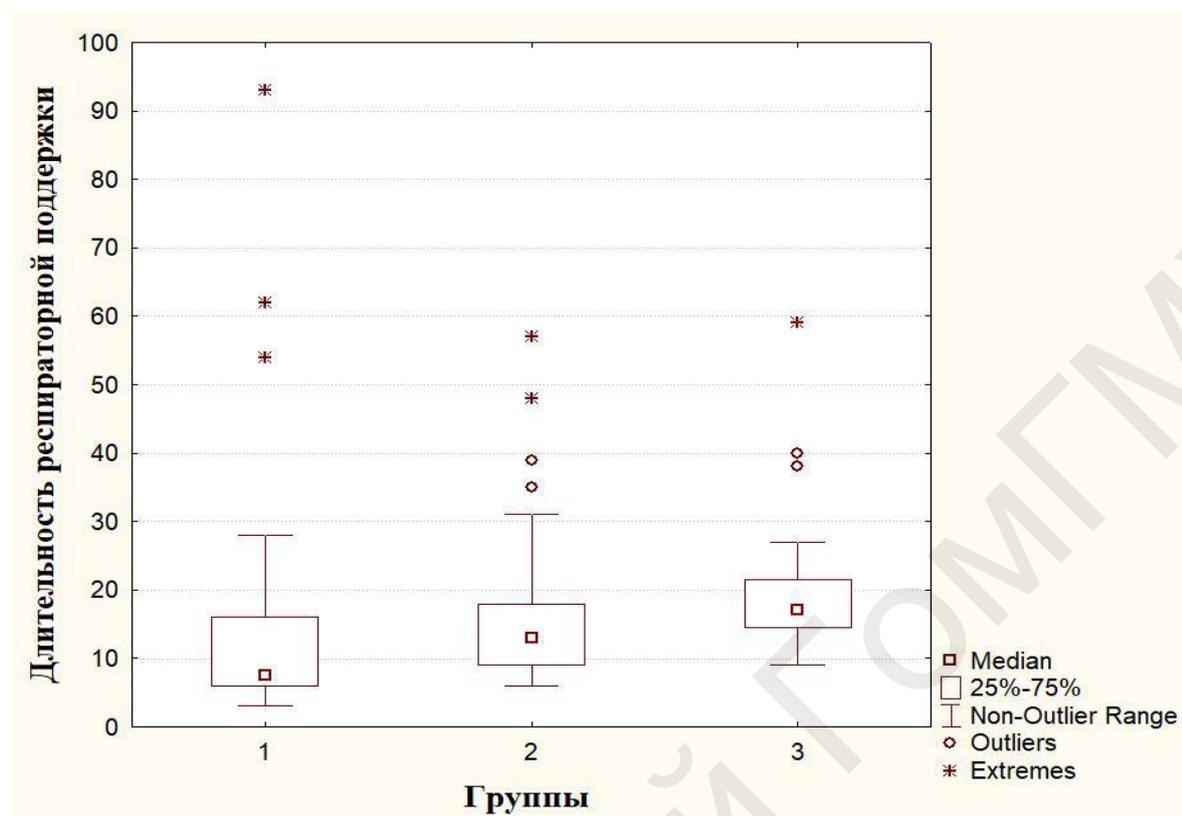


Рисунок 1. Длительность респираторной поддержки, Ме [LQ; UQ]
Figure 1. Duration of respiratory support, Me [LQ; UQ]

Как видно на рисунке 1, медиана продолжительности ИВЛ составила 7,5 [6,0; 16,0]; 13,0 [9,0; 18,0]; 17,0 [14,5; 21,5] дня соответственно в группах 1, 2 и 3. При сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия между всеми исследуемыми группами в пользу минимальных значений в группе 1 ($p < 0,05$, критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони). Полученные результаты могут свидетельствовать о положительном влиянии более ранней ТСТ на эффективность проводимой ИТ пациентов с патологией ЦНС, что отражается в длительности проводимой респираторной поддержки.

При проведении сравнительной оценки количества койко-дней в ОАРИТ нами получены следующие данные: медиана составила 11,0 [7,0; 18,0]; 14,0 [11,0; 22,0]; 21,0 [17,5; 33,0] дня соответственно в группах 1, 2 и 3, при этом выявлены статистически значимые различия между всеми исследуемыми группами ($p < 0,05$, критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони). Данные различия могут свидетельствовать об эффективности применения ранней ТСТ в схеме интенсивной терапии, что привело к сокращению койко-дней в ОАРИТ и сокращению длительности интенсивной терапии.

При сравнительном анализе уровня нарушения сознания по ШКГ у пациентов, перенесших

ИТ заболеваний ЦНС, не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$, критерий Краскела — Уоллиса). Балльная оценка по ШКГ составила по медиане 10,5 [7,0; 13,0], 12,0 [8,0; 13,0] и 11,5 [8,5; 13,5] балла соответственно в группах 1, 2 и 3. При внутригрупповом сравнении с предыдущим этапом выявлены статистически значимые различия в группе пациентов, перенесших ТСТ на 5–8-й день интенсивной терапии. Полученные результаты могут свидетельствовать об отсутствии влияния сроков проведения ТСТ на реабилитационный потенциал пациентов.

При анализе данных, полученных в результате исследования, выявлено рентгенологически развитие ВАП у 50 % ($n = 29$) пациентов группы 1; 64,2 % ($n = 34$) группы 2 и 80 % ($n = 16$) группы 3. При сравнительной оценке групп по частоте развития ВАП выявлено наличие статистически значимых различий между группами 1 и 3 ($df = 7,07$; $p = 0,0079$, критерий Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса), что может свидетельствовать о влиянии срока наложения ТСТ на риск развития ВАП.

В ходе исследования нами проведена оценка возбудителей ВАП, определенных бактериологическим исследованием из мокроты пациентов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Возбудители ВАП у пациентов 3 групп, > 10⁵КОЕ на мл
Table 2. Agents of VAP in patients of 3 groups, >10⁵CFU per ml

Возбудитель ВАП	Группа 1	Группа 2	Группа 3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n	4	3	1
Mix infection, n	7	6	5
<i>Proteus vulgaris</i> , n	2	2	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n	2	2	1
<i>Acinetobacter</i> , n	2	9	1
<i>Enterobacteriaceae</i> , n	0	3	1
<i>Candida</i> , n	1	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i> , n	2	—	—

Выживаемость в группе 1 составила 53,4 % (n = 31), в группе 2 — 39,6 % (n = 21), в группе 3 — 55 % (n = 11). В результате сравнительного анализа доли выживаемости не выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 3 (df = 0,02, p = 0,9, критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса); группами 1 и 2; 2 и 3 (df = 1,61, p = 0,2 и df = 0,84, p = 0,36) соответственно. С целью верификации полученных данных была рассчитана вероятность выживаемости пациентов в группах,

а также медиана выживаемости и представлена в виде кривой Каплана — Мейера (рисунок 2). Полученные данные исключают наличие связи между сроком наложения ТСТ и уровнем 50 % выживаемости пациентов с патологией ЦНС.

В данном исследовании из осложнений ТСТ отмечается только один случай раннего послеоперационного кровотечения, что доказывает малоинвазивность и безопасность оперативного вмешательства.

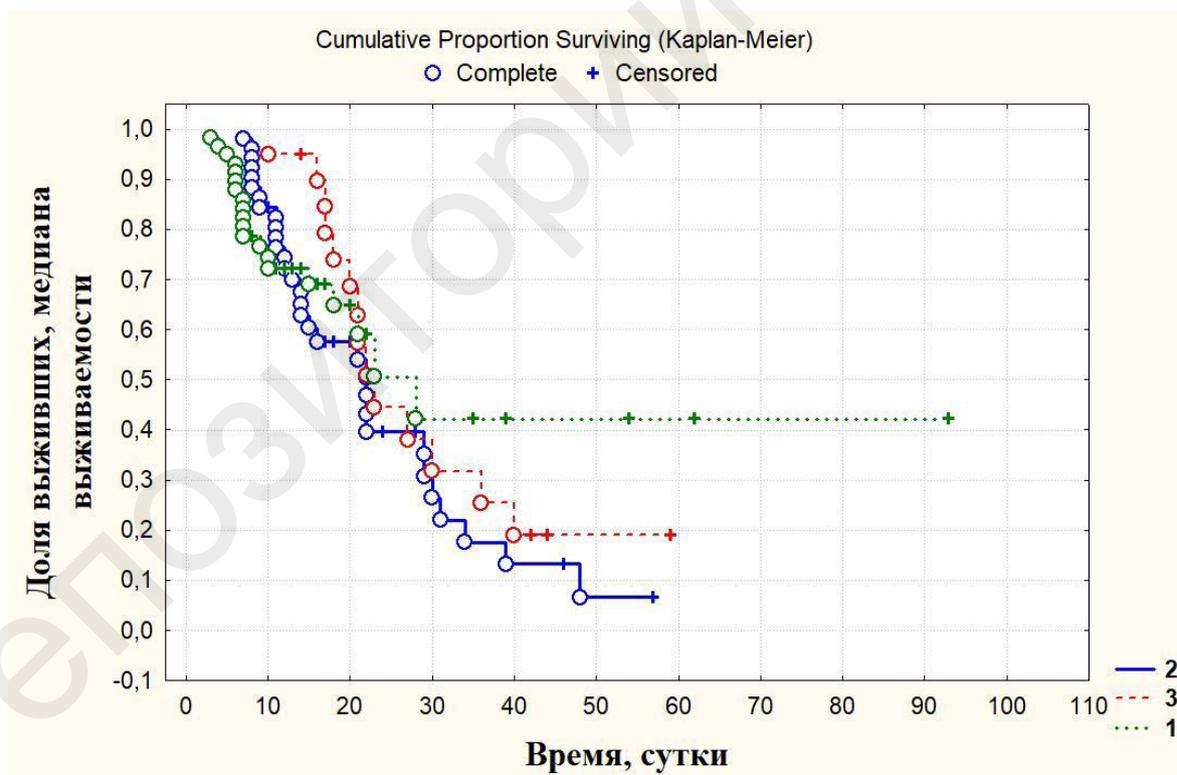


Рисунок 2. Выживаемость пациентов в группах 1, 2 и 3, сутки. Медиана выживаемости
Figure 2. Survival rate of patients in groups 1.2 and 3, day. Median survival

При проведении аналитического обзора литературных источников по теме исследования получены данные, указывающие на то, что проведение ранней ТСТ пациентам с черепно-мозговой трав-

мой (ЧМТ) укорачивает процесс их выживания и позволяет отлучать пациентов от респираторной поддержки в более ранние сроки, предупреждает вторичное повреждение головного мозга и сокра-

щает сроки пребывания в отделении интенсивной терапии, тем самым имеет значительную фармакоэкономическую составляющую [7, 11, 12, 14].

В исследовании Zirpe K.G. et al. доказано, что выполнение ТСТ в первые пять суток от начала ИВЛ сокращает длительность пребывания пациентов в ОАРИТ (при сравнении арифметических средних — 18 и 21,2 дня для групп ранней и поздней ТСТ соответственно, $p = 0,000$); длительность потребности в проведении ИВЛ (при сравнении арифметических средних — 8,1 и 11,7 дня для групп ранней и поздней ТСТ соответственно, $p = 0,005$); количество койко-дней в стационаре (среднее арифметическое — 28,8 и 34,37 дня соответственно, $p = 0,019$). Однако авторами не отмечалось статистически значимое влияние на смертность пациентов (35 и 29,7 %; $p = 0,480$) [7].

Terragni P.R. выявил, что ТСТ в первые двое суток после начала ИТ приводила к сокращению частоты развития ВАП (14 % (95 % доверительный интервал (CI), 10–19 %) и 21 % (95 % CI, 15–26 %) в группах ранней и поздней ТСТ, $p = 0,07$) [13].

Bösel J. et al. в своей работе доказали, что наложение ТСТ в течение первых трех дней снижает смертность пациентов (10 и 47 % в группах ранней и поздней трахеостомии соответственно; $p < 0,01$). Авторы не выявили статистических раз-

личий в группах по критериям длительности пребывания в ОАРИТ (при сравнении медиан 18 [16; 28] и 17 [13–22] дней, $p = 0,38$) [9].

Chintamani и соавт. в своем исследовании у пациентов с ЧМТ отметили, что оценка уровня сознания по ШКГ в группе с ранней ТСТ (2 сут.) на 15-й день лечения была статистически значимо выше в сравнении с нетрахеостомированными пациентами [15].

При анализе результатов проведения ТСТ Алымовым Ю. В. с соавт. выявлен один случай (4,7 %) развития осложнений в виде кровотечения в послеоперационном периоде [8].

В результате анализа современных литературных источников выявлены данные, схожие с полученными при данном исследовании.

Заключение

Применение ранней трахеостомии при интенсивной терапии пациентов с заболеваниями ЦНС является эффективным, что доказывается меньшей в 2,2 раза длительностью ИВЛ и в 1,9 раза продолжительностью интенсивной терапии, в 1,6 раза снижением риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, при этом не оказывая влияния на исходы, и безопасным, в виду отсутствия осложнений как во время, так и после оперативного вмешательства.

Список литературы

1. Пирадов МА, Мороз ВВ. Пути развития современной нейрореаниматологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012;67(9): 27–30.
DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.403>
2. Карпищенко СА, Рябова МА, Зубарева АА, Улупов МЮ, Долгов ОИ. Трахеостома: Учебно-методическое пособие. СПб.: Эскулап; 2020.
DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2020.95.55.001>
3. Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respiratory care*. 2014;59(6), 895–919.
DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.02971>
4. Кирасирова ЕА, Кузина ЕА, Лафуткина НВ, Пиминиди ОК, Мамедов РФ, Резаков РА. Ятрогенные осложнения трахеостомии. Вестник оториноларингологии. 2017;82(4):19–21.
DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino201782419-21>
5. Шляга ИД, Ермолин СВ, Редько ДД. Трахеостомия: показания, техника, осложнения, уход в послеоперационном периоде: учеб.-метод. пособие для студентов 4–6 курсов лечебного факультета, факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран медицинских вузов, врачей-интернов и преподавателей. Гомель: ГомГМУ; 2012. [дата доступа: 12 июля 2022]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/2941>
6. Bontempo LJ, Manning SL. Tracheostomy Emergencies. *Emergency medicine clinics of North America*. 2019;37(1),109–119.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.09.010>
7. Zirpe KG, Tambe DV, Deshmukh AM, Gurav SK. The Impact of Early Tracheostomy in Neurotrauma Patients: A Retrospective Study. *Indian journal of critical care medicine*. 2017;21(1):6–10.
DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-5229.198309>
8. Алымов ЮВ, Мудунов АМ, Подвизников СО, Марголин Г. Пункционная трахеостомия при опухолях головы и шеи: обзор литературы и анализ собственного опыта. Опухоли головы и шеи. 2020;10(1):47–54.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-1-47-54>
9. Bösel J, Schiller P, Hook Y, et al. Stroke-related early tracheostomy versus prolonged orotracheal intubation in neurocritical care trial (SETPOINT) a randomized pilot trial. *Stroke*. 2013;(44):21–28.
DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.669895>
10. de França SA, Tavares WM, Paiva WS, Teixeira MJ. Benefits of Early Tracheostomy in TBI Patients. In: Idris, Z, editor. *Advancement and New Understanding in Brain Injury*. London: IntechOpen; 2020.
DOI: <https://doi.org/intechopen.93849>
11. Herritt B, Chaudhuri D, Thavorn K, Kubelik D, Kyeremanteng K. Early vs. late tracheostomy in intensive care settings: Impact on ICU and hospital costs. *Journal of critical care*. 2018;(44),285–288.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.11.037>
12. Bösel J. Use and Timing of Tracheostomy After Severe Stroke. *Stroke*. 2017;48(9):2638–2643.
DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017794>
13. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheostomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(15):1483–1489.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.447>
14. Marra A, Vargas M, Buonanno P, Iacovazzo C, Coviello A, Servillo G. Early vs. Late Tracheostomy in Patients with Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3319.
DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10153319>
15. Chintamani, Khanna J, Singh JP, et al. Early tracheostomy in closed head injuries: experience at a tertiary center in a developing country—a prospective study. *BMC Emerg Med*. 2005;(5):8.
DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-227X-5-8>

References

1. Piradov MA, Moroz VV. Development of neurocritical care. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(9):27-30.
DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.403>
2. Karpishchenko SA, Ryabova MA, Zubareva AA, Ulupov MY, Dolgov OI. Tracheostomy: Educational and methodological manual. Sankt-Peterburg: Aesculapius; 2020. (In Russ.)
DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2020.95.55.001>
3. Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respiratory care*. 2014;59(6), 895-919.
DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.02971>
4. Kirasirova EA, Kuzina EA, Lafutkina NV, Piminidi OK, Mamedov RF, Rezakov RA. The iatrogenic complications of tracheostomy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(4):19-21. (In Russ.)
DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino201782419-21>
5. Shlyaga ID, Ermolin SV, Redko DD. Tracheostomy: indications, technique, complications, care in the postoperative period: textbook. -method. manual for students of 4-6 courses of the medical faculty, the faculty for training specialists for foreign countries of medical universities, interns and teachers. Gomel: GomGMU; 2012. [data of access: 2022 July 12]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/2941>
6. Bontempo LJ, Manning SL. Tracheostomy Emergencies. *Emergency medicine clinics of North America*. 2019;37(1):109-119.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.09.010>
7. Zirpe KG, Tambe DV, Deshmukh AM, Gurav SK. The Impact of Early Tracheostomy in Neurotrauma Patients: A Retrospective Study. *Indian journal of critical care medicine*. 2017;21(1):6-10.
DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-5229.198309>
8. Alymov YV, Mudunov AM, Podvyaznikov SO, Margolin G. Percutaneous dilatational tracheostomy in patients with head and neck tumors: literature review and institutional experience. *Head and Neck Tumors*. 2020;10(1):47-54. (In Russ.)
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-1-47-54>
9. Bösel J, Schiller P, Hook Y et al. Stroke-related early tracheostomy versus prolonged orotracheal intubation in neurocritical care trial (SETPOINT) a randomized pilot trial. *Stroke*. 2013;(44):21-28.
DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.669895>
10. de França SA, Tavares WM, Paiva WS, Teixeira MJ. Benefits of Early Tracheostomy in TBI Patients. In: Idris Z, editor. *Advancement and New Understanding in Brain Injury*. London: IntechOpen. 2020.
DOI: <https://doi.org/intechopen.93849>
11. Herritt B, Chaudhuri D, Thavorn K, Kubelik D, Kyeremanteng K. Early vs. late tracheostomy in intensive care settings: Impact on ICU and hospital costs. *Journal of critical care*. 2018;(44):285-288.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2017.11.037>
12. Bösel J. Use and Timing of Tracheostomy After Severe Stroke. *Stroke*. 2017;48(9):2638-2643.
DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017794>
13. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(15):1483-1489.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.447>
14. Marra A, Vargas M, Buonanno P, Iacovazzo C, Coviello A, Servillo G. Early vs. Late Tracheostomy in Patients with Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3319.
DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10153319>
15. Chintamani, Khanna J, Singh JP, et al. Early tracheostomy in closed head injuries: experience at a tertiary center in a developing country-a prospective study. *BMC Emerg Med*. 2005;(5):8.
DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-227X-5-8>

Информация об авторах / Information about the authors

Карамышев Андрей Михайлович, к.м.н, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-4061>
e-mail: karpion@mail.ru

Леонов Андрей Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6416-4467>
e-mail: stalker5530X@gmail.com

Щербак Полина Александровна, врач анестезиолог-реаниматолог, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7565-4864>
e-mail: Polinka-shcherbakova@yandex.ru

Грибач Алексей Леонидович, заведующий операционным блоком, У «Гомельская областная детская клиническая больница», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2218-5865>
e-mail: gribach77@mail.ru

Andrei M. Karamyshau, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-4061>
e-mail: karpion@mail.ru

Andrei V. Leonau, Doctor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6416-4467>
e-mail: stalker5530X@gmail.com

Palina A. Shcherbakova, Doctor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Gomel Clinical City Hospital №3
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7565-4864>
e-mail: Polinka-shcherbakova@yandex.ru

Aliaksei L. Hrybach, Head of the Operating Theater of Gomel Regional Children Clinical Hospital
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2218-5865>
e-mail: gribach77@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Карамышев Андрей Михайлович
e-mail: karpion@mail.ru

Andrei M. Karamyshau
e-mail: karpion@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 15.07.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 03.08.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Ультразвуковая компрессионная эластография: возможности ранней диагностики дистрофического поражения длинной задней крестцово-подвздошной связки при боли внизу спины

И. В. Назаренко, А. М. Юрковский

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить возможность применения ультразвуковой компрессионной эластографии для выявления ранних незначительно выраженных дистрофических изменений в длинных задних крестцово-подвздошных связках при боли внизу спины.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных компрессионной эластографии длинной задней крестцово-подвздошной связки 36 пациентов в возрасте 46,0 (23; 54) лет с болью внизу спины (опытная группа) и 30 пациентов в возрасте 36,5 (29; 48) года без боли внизу спины (группа контроля).

Результаты. Результаты оценки диагностической значимости при ультразвуковой компрессионной эластографии были следующими: AUC — 0,81 (95 % ДИ (0,63; 0,93)), $p = 0,0001$; индекс Юдена — 0,64, чувствительность — 90 % (95 % ДИ (0,69; 0,99)), $p = 0,0001$; специфичность — 74 % (95 % ДИ (0,56; 0,99)), $p = 0,0001$.

Заключение. Ультразвуковая компрессионная эластография позволяет выявлять участки дезорганизации структуры длинной задней крестцово-подвздошной связки в случаях, когда стандартное исследование в В-режиме не выявляет изменений структуры указанной связки. Применительно к длинной задней крестцово-подвздошной связке ультразвуковая компрессионная эластография имеет сопоставимые с эластографией сдвиговой волны показатели чувствительности (90 %), но более низкие показатели специфичности (74 %) и прогностической ценности (81 %), что позволяет с достаточной уверенностью диагностировать ранние дистрофические изменения длинной задней крестцово-подвздошной связки.

Ключевые слова: ультразвуковая компрессионная эластография, длинная задняя крестцово-подвздошная связка, боль внизу спины

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Назаренко ИВ, Юрковский АМ. Ультразвуковая компрессионная эластография: возможности ранней диагностики дистрофического поражения длинной задней крестцово-подвздошной связки при боли внизу спины. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):42–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-06>

Ultrasound compression elastography: possibilities for early diagnosing in case of dystrophic lesions of the long dorsal sacroiliac ligament with low back pain

Iryna V. Nazarenko, Alexei M. Yurkovskiy

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. Evaluate the possibility of using ultrasound compression elastography for detecting early dystrophic changes in the long dorsal sacroiliac ligaments in case of pain in the lower back

Materials. To achieve this goal, we compared the data of compression elastography of the long dorsal sacroiliac ligament in 36 patients aged 46.0 years [23; 54] with lower back pain (experimental group) and 30 patients aged 36.5 years [29; 48] without lower back pain (control group).

Results. The results of the evaluation of diagnostic significance of ultrasound compression elastography were as follows: AUC – 0.81 (95% CI (0.63; 0.93)), $p=0.0001$; Juden index – 0.64, sensitivity – 90% (95% CI (0.69; 0.99)), $p=0.0001$; specificity – 74% (95% CI (0.56; 0.99)), $p=0.0001$.

Conclusion. Compression elastography enables to detect areas of long dorsal sacroiliac ligament structure disorganization in cases where standard B-mode can't reveal changes in the structure of this ligament. For the long dorsal sacroiliac ligament, ultrasound compression elastography has comparable sensitivity (90%) to shear wave elastography, but lower specificity (74%) and prognostic value (81%), allowing a fairly confident diagnosis of early degenerative changes in the long dorsal sacroiliac ligament.

Keywords: *ultrasound compression elastography, long dorsal sacroiliac ligament, lower back pain*

Author contributions. Nazarenko I.V., Yurkovskiy A.M.: research concept and design, collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was conducted without sponsorship.

For citation: Nazarenko IV, Yurkovskiy AM. Ultrasound compression elastography: possibilities for early diagnosing in case of dystrophic lesions of the long dorsal sacroiliac ligament with low back pain. Health and Ecology Issues. 2022;19(4):42–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-06>

Введение

Возникновение боли внизу спины часто является следствием функциональных и дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата. Структурами, способными в случае их функциональной перегрузки или повреждения выступать генераторами боли, являются связки пояснично-крестцового отдела позвоночника [1, 2]. Чаще всего у пациентов с болью внизу спины выявляют патологию (дистрофическое поражение) длинной задней крестцово-подвздошной связки (ДЗКПС), реже — подвздошно-поясничной, крестцово-бугорной, надостной и межостистых связок [2, 3].

Диагностика ДЗКПС-индуцированного синдрома боли внизу спины (синдром БВС) основывается на выявлении триггерной точки, проекционно соответствующей ДЗКПС, а также на выявлении изменений эхо-структуры («смазанности» фибриллярной текстуры, появлении гипоэхогенных участков) и изменений толщины на симптоматической стороне: здесь имеется в виду такой признак, как утолщение медиального края ДЗКПС в области ее средней трети на уровне поперечного бугорка S3 [2]. Однако перечисленные признаки, в частности изменения эхо-структуры, выявляются либо в стадию потенциально обратимых изменений, либо, что чаще, в стадию необратимых изменений. Что касается выявления ранних дистрофических изменений, предшествующих выраженным клиническим проявлениям синдрома БВС, то данный вопрос возможно считать решенным лишь частично, поскольку недавно предложенный способ диагностики ранних дистрофических изменений ДЗКПС, заключающийся в определении степени асимметрии параметров сдвиговой волны между «симптоматиче-

ской» и «бессимптомной» ДЗКПС [3], несмотря на свою высокую прогностическую ценность на амбулаторно-поликлиническом этапе, труднореализуем из-за отсутствия ультразвуковых аппаратов экспертного класса с функцией компрессионной эластографии.

Метод ультразвуковой компрессионной эластографии (УЭГ) — одна из функций в ультразвуковой диагностике, основанная на оценке эластичности и жесткости органов и тканей, имеющих поверхностное расположение. Результаты исследования отображаются в цветовой шкале (картограмме) с вычислением коэффициента деформации тканей при компрессии ультразвуковым датчиком. Этим можно объяснить интерес к возможностям УЭГ, поскольку последняя способна существенно улучшить верификацию ранних дистрофических изменений в ДЗКПС (гипоэхогенных участков в толще связки, которые являются ультразвуковым эквивалентом дистрофии межучного вещества) [2, 3].

Цель исследования

Оценить возможность применения компрессионной ультразвуковой эластографии для выявления ранних незначительно выраженных дистрофических изменений длинных задних крестцово-подвздошных связок при дорсалгии.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных ультразвукового исследования ДЗКПС (компрессионная УЭГ, УЭГ поперечной сдвиговой волны, В-режим) 36 пациентов в возрасте 46,0 (23; 54) лет с болью внизу спины (опытная группа) и 30 пациентов в возрасте 36,5 (29; 48) года без боли внизу спины (группа контроля).

Критерием включения пациентов в группу контроля было отсутствие в течение 3 и более месяцев болевого синдрома в области, ограниченной 12-м ребром вверху и ягодичными складками внизу. Критерием включения пациентов в опытную группу было наличие боли внизу спины, а также наличие триггерной точки в $20,0 \pm 5,0$ мм каудальнее задней верхней ости подвздошной кости на «симптоматической» стороне.

Ультразвуковое исследование ДЗКПС проводилось независимо друг от друга двумя специалистами по заранее согласованной схеме на ультразвуковом сканере экспертного класса Mindray DC-80 в В-режиме, в режиме компрессионной эластографии, а также в режиме S-Sharewave с определением индексов жесткости (в кПа и м/с) на различных участках ДЗКПС.

ДЗКПС оценивались по следующим критериям: наличие/отсутствие увеличения дорсовентрального размера или объема (В-режим); наличие/отсутствие перилигаментозного отека — зоны неоднородного снижения эхогенности вокруг связки (В-режим); наличие/отсутствие дезорганизации фасцикулярного паттерна (В-режим); наличие/отсутствие участков дистрофии межпозвоночного вещества (В-режим, компрессионная УЭГ); наличие/отсутствие асимметрии параметров поперечной сдвиговой волны между симптоматической и бессимптомной сторонами (УЭГ сдвиговой волны).

Способ верификации ДЗКПС-индуцированного синдрома БВС: введение 2 мл 2 % раствора в пространство под ДЗКПС на симптоматической

стороне. Тест считался положительным в случае исчезновения болевого синдрома в течение 5 минут от момента введения анестетика [3].

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ MedCalc software, version 12. В случаях распределения количественных показателей, отличавшихся от нормальных, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей (Me (25; 75)). Для оценки чувствительности, специфичности и качества прогностической модели (AUS) использовался ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Сопоставление данных, полученных в В-режиме и в режиме компрессионной УЭГ

При исследовании 60 ДЗКПС в В-режиме в группе контроля ни у одного из обследованных пациентов не было выявлено изменений фибриллярной текстуры и наличия гипоэхогенных участков (ультразвукового эквивалента дистрофии межпозвоночного вещества). Однако при компрессионной УЭГ и УЭГ сдвиговой волны в 6 ДЗКПС (все пациенты относились к возрастному периоду 60–74 года) были выявлены признаки дистрофического поражения ДЗКПС: участки УЭГ-неоднородности структуры, снижение скорости распространения сдвиговой волны, что соответствовало стадии потенциально обратимых изменений [4, 5, 6, 7, 8]. Наглядно это представлено на рисунке 1.

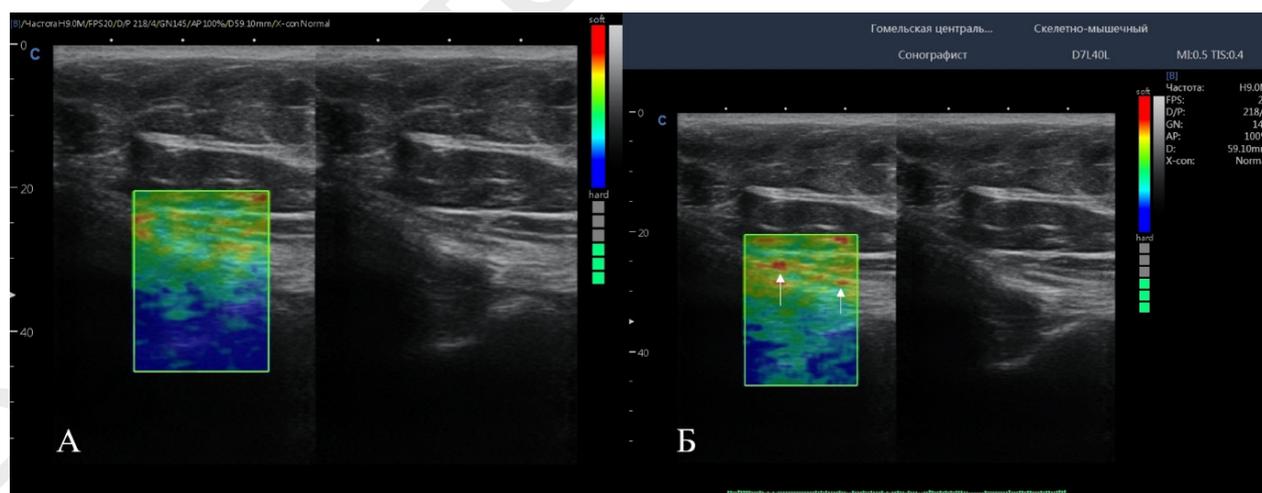


Рисунок 1. ДЗКПС. Эластограммы компрессионной УЭГ и эхограммы в В-режиме:

А — неизменная ДЗКПС (УЭГ-паттерн и паттерн зоны интереса в В-режиме),

Б — дистрофически измененная ДЗКПС (УЭГ-паттерн и паттерн зоны интереса в В-режиме) (стрелками отмечены участки неоднородности структуры — ограниченного дистрофического поражения)

Figure 1. LDSL. Compression elastography and echogram in B-mode:

A – unchanged LDSL (elastographic pattern and the pattern of the area of interest in the «B» mode),

B – dystrophically modified LDSL (elastographic pattern and the pattern of the area of interest in the «B» mode).

Arrows indicate areas of structural heterogeneity – limited dystrophic lesions)

Сопоставление данных, полученных в режиме компрессионной УЭГ и режиме УЭГ поперечной сдвиговой волны

При исследовании в В-режиме в опытной группе на симптоматической стороне были выявлены следующие изменения: нечеткость контуров связки ($n = 34$); утолщение ($> 20\%$ по сравнению с контрлатеральной) в области медиального края средней трети связки ($n = 31$); дезорганизация фасцикулярной структуры ($n = 34$); гипоехогенные участки в пределах связки ($n = 25$).

При исследовании в режиме УЭГ поперечной сдвиговой волны на симптоматической стороне были выявлены следующие изменения: снижение скорости распространения сдвиговой волны ($n = 30$); увеличение скорости распространения сдвиговой волны ($n = 6$).

При исследовании в режиме компрессионной УЭГ на симптоматической стороне были выявлены следующие изменения: участки неоднородности структуры ДЗКПС ($n = 27$) — УСЭ-эквивалент дистрофических изменений межзачаточного вещества. В трех случаях (у пациентов с положительным «finger»-тестом) было отмечено наличие феномена «аномально малого пространства под ДЗКПС» в сочетании с зоной УСЭ-неоднородности (за счет отека) подсвязочного пространства. В шести случаях изменений УСЭ-паттерна выявлено не было. Любопытно, что указанный результат был получен у пациентов с феноменом увеличенной скорости распространения сдвиговой волны в ДЗКПС, т. е. у пациентов с УСЭ-паттерном, соответствующим стадии реактивных изменений [4, 5, 6, 7, 8]. Последнее означает, что в стадию реактивных изменений компрессионная УЭГ может давать ложноотрицательные результаты.

Для оценки диагностической значимости

компрессионной УЭГ при ДЗКПС-индуцированном БВС были проведены сопоставления показателей ее чувствительности, специфичности и прогностической ценности с показателями УЭГ поперечной сдвиговой волны. Результаты приведены ниже (способ верификации — адресное введение анестетика).

Результаты оценки диагностической значимости критерия «неоднородность структуры ДЗКПС» при компрессионной УЭГ были следующими: AUC — 0,81 (95 % ДИ (0,63; 0,93)), $p = 0,0001$; индекс Юдена — 0,64, чувствительность — 90 % (95 % ДИ (0,69; 0,99)), $p = 0,0001$; специфичность — 74 % (95 % ДИ (0,56; 0,99)), $p = 0,0001$.

Результаты оценки диагностической значимости критерия «асимметрия параметров УЭГ поперечной сдвиговой волны $> 20\%$ » между бессимптомной и симптоматической стороной были следующими (в кПа): AUC — 0,95 (95 % ДИ (0,59; 1,0)), $p = 0,0001$; индекс Юдена — 0,95; чувствительность — 99,0 % (95 % ДИ (59,0; 100,0)), $p = 0,0001$; специфичность — 95,1 % (95 % ДИ (60,0; 100,0)), $p = 0,0001$.

Результаты оценки диагностической значимости критерия «асимметрия параметров УЭГ поперечной сдвиговой волны $> 20\%$ » между бессимптомной и симптоматической стороной были следующими (в м/с): AUC — 0,95 (95 % ДИ (0,63; 1,0)), $p = 0,001$; индекс Юдена — 0,95; чувствительность — 98,8 % (95 % ДИ (60,0; 100,0)), $p = 0,001$; специфичность — 95,0 % (95 % ДИ (58,0; 100,0)), $p = 0,0001$.

Сравнительная оценка прогностической ценности УЭГ поперечной сдвиговой волны и компрессионной УЭГ представлена на рисунке 2.

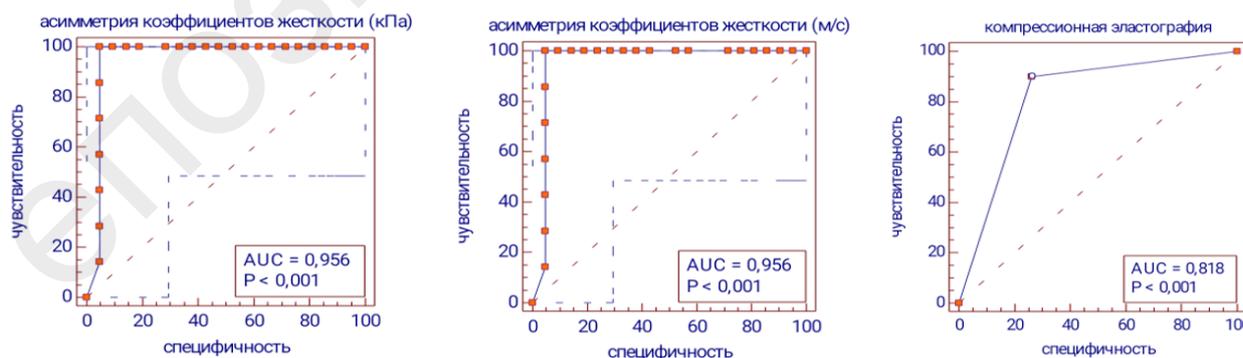


Рисунок 2. AUC. ДЗКПС. Оценка прогностической силы критерия: «асимметрия коэффициентов жесткости $> 0\%$ » УЭГ поперечной сдвиговой волны и «неоднородность структуры» компрессионной УЭГ

Figure 2. AUC. LDSL. Assessment of prognostic power of the criterion: «stiffness coefficient asymmetry $> 0\%$ » transverse shear wave elastography and «structure heterogeneity» of compression elastography

Как следует из представленных выше данных, компрессионная УЭГ по сравнению с УЭГ поперечной сдвиговой волны имеет несколько меньшую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность, однако тем не менее она позволяет с достаточной уверенностью диагностировать ранние дистрофические изменения. Нужно отметить, что это особенно важно в случаях, когда невозможно дифференцировать (из-за одинаковой экзогенности) патологически измененную ткань от здоровой. Последнее как раз и было подтверждено результатами исследования группы контроля: так, в 6 случаях у пациентов из этой группы были выявлены участки УЭГ-неоднородности структуры и снижение скорости распространения сдвиговой волны, т. е. при компрессионной УЭГ были выявлены признаки, соответствующие той стадии развития патологического процесса, в которую функциональная перегрузка может обернуться ДЗКПС-индуцированной БВС. Отсюда следует, что компрессионная УЭГ так же, как и УЭГ поперечной сдвиговой волны, способна выявлять изменения ДЗКПС, предшествующие БВС.

Разумеется, приведенные нами предварительные результаты требуют дальнейшей про-

работки на большем количестве материала. Тем не менее полученные результаты уже позволяют сделать ряд выводов.

Выводы

Компрессионная УЭГ позволяет выявлять участки дезорганизации структуры ДЗКПС в случаях, когда стандартное исследование в В-режиме не выявляет изменений структуры указанной связки.

Применительно к ДЗКПС компрессионная УЭГ имеет сопоставимые с УЭГ сдвиговой волны показатели чувствительности (90 %), но более низкие показатели специфичности (74 %) и прогностической ценности (81 %), что позволяет с достаточной уверенностью диагностировать ранние дистрофические изменения ДЗКПС.

Наличие клинических признаков, предполагающих ДЗКПС-индуцированную БВС, при отсутствии структурных изменений в В-режиме следует считать основанием для проведения компрессионной УЭГ с целью выявления локального (нераспространенного) дистрофического поражения ДЗКПС.

Список литературы

1. Panjabi MM. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. *Eur Spine J.* 2006;15(5):668-676. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-005-0925-3>
2. Юрковский АМ. Пояснично-крестцовые лигаментозы: диагностические возможности соноэластографии. *Медицинские новости.* 2021;(1):78-80.
3. Юрковский АМ. Соноэластография сухожилий и связок: диагностические возможности метода. *Журнал Гроденского государственного медицинского ун-та.* 2012;2(38):11-15. [дата обращения 2022 апрель 28]. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/442>
4. Cook JL, Rio E, Purdam CR, Docking SI. Revisiting the continuum model of tendon pathology: what is its merit in clinical practice and research? *British J Sports Medicine.* 2016;50(19):1187-1191. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095422>

5. Cook JL, Rio E, Purdam CR, Girdwood M, Ortega-Cebrian S, Docking SI. El continuum de la patología de tendón: concepto actual e implicaciones clínicas. *Apunts Medicina de l'Esport.* 2017;52(194):61-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2017.05.002>
6. Cook JL, Screen HR. Tendon pathology: Have we missed the first step in the development of pathology? *J Applied Physiology.* 2018;125(4):1349-1350. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00002.2018>
7. McCreesh K, Lewis J. Continuum model of tendon pathology - where are we now? *International J Experimental Pathology.* 2013;94(4):242-247. DOI: <https://doi.org/10.1111/iep.12029>
8. Fu S-C, Rolf C, Cheuk Y-C, Lui PP, Chan K-M. Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: a three-stages process. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2010;2:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-2555-2-30>

References

1. Panjabi MM. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. *Eur Spine J.* 2006;15(5):668-676. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-005-0925-3>
2. Yurkovskiy AM. Lumbo-sacral ligamentosis: diagnostic possibilities of sonoelastography. *Medical news.* 2021;(1):78-80.
3. Yurkovskiy AM. Sonoelastography of the tendons and ligaments: diagnostic potential of the method (literature review). *Journal GrSMU.* 2012;2(38):11-15. [date of access 2022 April 28]. Available from: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/442> (In Russ.).
4. Cook JL, Rio E, Purdam CR, Docking SI. Revisiting the continuum model of tendon pathology: what is its merit in clinical practice and research? *British J Sports Medicine.* 2016;50(19):1187-1191. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095422>

5. Cook JL, Rio E, Purdam CR, Girdwood M, Ortega-Cebrian S, Docking SI. El continuum de la patología de tendón: concepto actual e implicaciones clínicas. *Apunts. Medicina de l'Esport.* 2017;52(194):61-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2017.05.002>
6. Cook JL, Screen HR. Tendon pathology: Have we missed the first step in the development of pathology? *J Applied Physiology.* 2018;125(4):1349-1350. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00002.2018>
7. McCreesh K, Lewis J. Continuum model of tendon pathology - where are we now? *International J Experimental Pathology.* 2013;94(4):242-247. DOI: <https://doi.org/10.1111/iep.12029>
8. Fu S-C, Rolf C, Cheuk Y-C, Lui PP, Chan K-M. Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: a three-stages process. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2010;2:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-2555-2-30>

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

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

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

e-mail: yurkovsky@mail.ru

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

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

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Alexei M. Yurkovskiy, PhD (Med), Ass. Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

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

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding autor

Назаренко Ирина Вячеславовна

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Iryna V. Nazarenko

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 07.07.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 02.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Клиническая значимость полиморфизма C(–344)T гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) в прогнозе кардиоренального синдрома при сахарном диабете

О. Н. Василькова¹, И. Ю. Пчелин², Я. А. Боровец¹,
И. А. Васюхина³, Т. В. Мохорт⁴

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

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

⁴Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить роль полиморфизма C(–344)T гена CYP11B2 в развитии кардиоренального синдрома (КРС) при сахарном диабете (СД).

Материалы и методы. Обследовано 270 пациентов с СД 1 и СД 2 типа в возрасте старше 25 лет. Всем пациентам проводился молекулярно-генетический анализ с использованием дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из цельной венозной крови.

Результаты. Генотип ТТ был ассоциирован с риском развития таких проявлений КРС, как гипертрофия левого желудочка (отношение шансов (ОШ) — 2,64; 95 % ДИ (0,93–4,19)), хроническая сердечная недостаточность (ОШ — 4,26; 95 % ДИ (2,26–8,06)), субклинический атеросклероз (ОШ — 4,04; 95 % ДИ (1,89–8,58)), хроническая болезнь почек (ХБП) (ОШ — 10,77; 95 % ДИ (3,56–32,61)), а генотип СТ (ОШ — 3,28; 95 % ДИ (1,02–10,59)) — с риском ХБП.

Заключение. Между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), кардиоваскулярными осложнениями и снижением функциональной способности почек имеются патогенетические связи. Для глубокого понимания сложных патогенетических механизмов развития и прогрессирования кардиоваскулярной и почечной патологии необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: сахарный диабет, кардиоренальный синдром, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Василькова ОН, Пчелин ИЮ, Боровец ЯА, Васюхина ИА, Мохорт ТВ. Клиническая значимость полиморфизма C(–344)T гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) в прогнозе кардиоренального синдрома при сахарном диабете. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):48–55. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-07>

Clinical significance of the T(-344)C polymorphism of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) in the prognosis of cardiorenal syndrome in diabetes mellitus

Volha N. Vasilkova¹, Ivan Yu. Pchelin², Yana A. Borovets¹,
Irina A. Vasukhina³, Tatsiana V. Mokhort⁴

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

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

⁴Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the role of the T(-344)C polymorphism of CYP11B2 gene in the development of cardiorenal syndrome (CRS) in diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. 270 patients with type 1 and type 2 diabetes aged over 25 years were examined. All patients underwent molecular genetic analysis using deoxyribonucleic acid isolated from whole venous blood.

Results. The TT genotype was associated with the risk of developing CRS manifestations such as left ventricular hypertrophy (odds ratio (OR) 2.64; 95% CI (0.93–4.19), chronic heart failure (OR 4.26; 95% CI (2.26 - 8.06), subclinical atherosclerosis (OR 4.04; 95% CI (1.89 - 8.58), chronic kidney disease (CKD) (OR 10.77; 95% CI (3.56 - 32.61), and the CT genotype (OR 3.28; 95% CI (1.02 – 10.59) with CKD risk..

Conclusion. There are pathogenetic associations between renin-angiotensin-aldosterone system, cardiovascular complications and a decrease of renal function. Further research is needed for a deep understanding of the complex pathogenetic mechanisms of the development and progression of cardiovascular and renal pathology.

Keywords: *diabetes mellitus, cardiorenal syndrome, renin-angiotensin-aldosterone system*

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

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Vasilkova VN, Pchelin IYu, Borovets YaA, Vasukhina IA, Mokhort TV. Clinical significance of the T(-344) C polymorphism of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) in the prognosis of cardiorenal syndrome in diabetes mellitus. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):48–55. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-07>

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется изучению КРС у пациентов с СД. Под термином «кардиоренальный синдром» понимают развитие патологии сердечно-сосудистой системы, связанной с поражением почек. Было установлено, что патология почек приводит к более быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов, что нельзя объяснить только традиционными факторами риска, такими как АГ, дислипидемия, ожирение, курение и др. Несомненный интерес представляет изучение нефрокардиальных взаимоотношений при СД, поскольку практически у каждого третьего пациента и с СД 1 типа, и с СД 2 типа развивается диабетическая болезнь почек [1].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в развитии сосудистого воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и пролиферации фибробла-

стов [2, 3]. Основными компонентами системы РААС являются ангиотензин II и альдостерон. Оба этих пептида стимулируют ангиогенез и пролиферацию фибробластов [4], а также приводят к индукции процессов воспаления [5]. Повышение уровня альдостерона способствует пролиферации фибробластов, подавляя апоптоз этих клеток в сердечной мышце, сосудах, почках. В последние годы доказана связь активации РААС с развитием фиброза миокарда [6], а именно: повышенная продукция ангиотензина II и альдостерона активирует фактор роста фибробластов, который опосредует ремоделирование миокарда и синтез коллагена фибробластами.

Известно, что синтез альдостерона из дезоксикортикостерона катализирует альдостеронсинтаза, за первичную структуру которого отвечает ген CYP11B2 [7]. Известно несколько однонуклеотидных полиморфизмов в гене альдостеронсинтазы, но наиболее полно исследован поли-

морфизм, проявляющийся в замене цитозина на тимин в –344-м положении нуклеотидной последовательности, в регуляторной области гена. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1, регулятора экспрессии гена альдостеронсинтазы. Согласно последним исследованиям, аллель T приводит к усилению продукции альдостерона, что в свою очередь связано с АГ, а также фиброзом и гипертрофией миокарда [8]. Кроме того, гиперпродукция альдостерона способствует усилению экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1, что влечет за собой развитие эндотелиальной дисфункции — причины кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП [9]. Промоторный полиморфизм гена –344Т/С CYP11B2 может влиять на клинические исходы сердечной недостаточности или резистентной гипертензии через действие альдостерона при сердечно-сосудистых заболеваниях [10].

На сегодняшний день немногочисленные исследования по изучению концентрации альдостерона в сыворотке крови, связанные с этим промоторным полиморфизмом, были сосредоточены, главным образом, на сердечно-сосудистых заболеваниях, а не на его роли в прогрессировании ХБП. Поэтому большой интерес представляет изучение роли данного полиморфизма в развитии КРС у пациентов с СД.

Цель исследования

Оценить роль полиморфизма С(–344)Т гена CYP11B2 в развитии кардиоренального синдрома при сахарном диабете.

Материалы и методы

Обследовано 270 пациентов (86 мужчин и 184 женщины) с СД 1 типа (73 человека) и СД 2 типа (197 человек), медиана возраста — 61,00 [45,00; 66,00] года. Группу сравнения составили 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой с СД, медиана возраста — 60,50 [49,00; 67,00] года.

Молекулярно-генетический анализ проводили на базе молекулярно-генетической лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» с использованием ДНК, выделенной из цельной венозной крови. Кровь для анализа объемом ~1000 мкл помещали в центрифужную пробирку объемом 1,5 мл, содержащую 100 мкл 0,5 М ЭДТА (финальная концентрация — 50 мМ). До этапа выделения ДНК образцы крови хранили при температуре 4–6 °С в холодильнике. Смесь реагентов для проведения одной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в объеме 25 мкл формировалась следующим об-

разом: 2,5 мкл 10 × Hot Start ПЦР буфер (200 мМ Трис-НСl pH 8,3, 200 мМ KCl, 50 мМ (NH₄)₂SO₄), 1 мкл 10 мМ смеси dNTP, 0,1 мкл каждого 100 мкМ праймера, 1,5–2,5 мкл 25 мМ MgCl₂, 0,1 мкл Hot Start Taq-полимеразы (5ед./мкл), 1 мкл образца ДНК, вода ПЦР-качества до объема 25 мкл. Для ПЦР использовали специальные пробирки объемом 0,2 мл. ПЦР осуществляли в амплификаторе с подогреваемой крышкой — «GeneAmp 2400 PCR System».

Программа для амплификации была составлена следующим образом: начальная денатурация — 5 мин при 95 °С, затем 35 циклов — 30 с денатурация при 95 °С, 30 с отжиг при 53–68 °С и 40 с элонгация при 72 °С. В завершение — финальная элонгация 8 мин при 72 °С и охлаждение до 4 °С.

Для проведения рестрикции 10 мкл продуктов амплификации смешивали с 20 мкл реакционной смеси, содержащей 5 ед. соответствующего фермента, и инкубировали в твердотельном термостате при температуре 37 °С в течение 3 часов.

Визуализация продуктов ПЦР осуществлялась посредством агарозного гель-электрофореза и окраской бромистым этидием в камере SE-2 (Helicon) с источником питания Эльф-4 (ДНК-технология). Гелевым и электродным буфером был 1 × TBE раствор pH 8,0 с 0,05 % бромистым этидием. Продукты амплификации объемом 7,5 мкл смешивали с 2,5 мкл загрузочного буфера (70 % водный раствор глицерина и 0,05 % бромфеноловый синий) и вносили в лунки 1,7 % агарозного геля. Электрофорез проводили в течение 30 мин при 200 В. Маркерами молекулярного веса являлись фрагменты ДНК из набора «50pb DNA Step Ladder» (Promega), масса которых составляла 50–800 пар нуклеотидов с шагом в 50 пар нуклеотидов. Визуализация результатов осуществлялась посредством трансиллюминатора UVT 1 (Biosom) и камеры для фотодокументирования гелей.

Лабораторное обследование включало оценку уровней цистатина С, креатинина в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕPI, определения уровня альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин (А/К)), гомоцистеина, мочевой кислоты, натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP), провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок (СРБ), высокочувствительный СРБ (вчСРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор роста фибробластов-23 (FGF-23)), уровней триглицеридов (ТГ).

С целью оценки состояния сосудистого русла всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосу-

дов (БЦА) на аппарате VIVID 9 (General Electric Medical Systems) с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и эхографическое исследование сердца с оценкой индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали при значениях ИММ ЛЖ у мужчин более 115 г/м², у женщин — более 95 г/м.

Пациенты с СД были стратифицированы на группы в соответствии с основными проявлениями КРС:

- в группу ХБП вошли пациенты с наличием любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение трех и более месяцев: альбуминурии/протеинурии, стойкого снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м²;

- в группу хронической сердечной недостаточности (ХСН) (с сохраненной фракцией выброса) — пациенты с наличием в анамнезе ИБС, АГ, ХБП, ФВ ЛЖ ≥ 50 %, повышенными уровнями BNP > 35 пг/мл и NT-proBNP > 125 пг/мл, гипертрофией ЛЖ по данным Эхо-КГ;

- в группу субклинического атеросклероза — пациенты с толщиной КИМ > 0,9 мм.

Гипертрофию ЛЖ диагностировали при значениях ИММ ЛЖ у мужчин более 115 г/м², у жен-

щин — более 95 г/м.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 for Mac (2018). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса — Хауэлла (при неравных дисперсиях). Для анализа связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной проводился логистический регрессионный анализ. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования полиморфизма гена альдостеронсинтазы (CYP11B2 C(–344)T) у пациентов с СД и группы сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей по гену CYP11B2 в группах пациентов с СД и группы сравнения

Table 1. The frequency of genotypes and alleles for the CYP11B2 gene in groups of patients with diabetes and comparison group

Полиморфизм гена	Генотип/аллели	Основная группа (n = 270), %		Группа сравнения (n = 50), %		χ^2	p
CYP11B2 C(–344)T	CC	51	19	15	30	7,96	0,019
	CT	92	34	22	44		
	TT	127	47	13	26		
	C	194	36	67	58	19,73	< 0,001
	T	346	64	48	42		

Согласно полученным данным, при сопоставлении распределения частоты генотипов и аллелей полиморфизма C(–344)T гена CYP11B2 в группе пациентов с СД зарегистрировано достоверное преобладание частоты аллеля Т и генотипа ТТ по сравнению с показателями в группе сравнения (64 и 47 % против 42 и 26 % соответственно).

Далее нами была рассмотрена ассоциация клинико-лабораторных параметров в зависимости от носительства различных генотипов гена CYP11B2 у пациентов с СД и группы сравнения (рисунок 1). В ходе анализа выявлена зависимость встречаемости полиморфного гомозиготного генотипа ТТ с показателями почечной функции (креатинин, цистатин С, рСКФ_{СКД-ЕР1}, рСКФ_{цистС}, А/К), гомоцистеином, мочевой кислотой, натрий-

уретическими пептидами, провоспалительными цитокинами (СРБ, вчСРБ, ИЛ-6, FGF-23), уровнем ТГ, толщиной КИМ и размерами левого желудочка в группе пациентов с СД.

По результатам данного исследования как у пациентов с СД, так и у здоровых лиц, имевших генотип ТТ, уровень гомоцистеина в сыворотке крови существенно превышал таковой у носителей генотипа СС (10,5 [8,3; 15,1] мкмоль/л и 8,3 [7,54; 10,9] мкмоль/л у здоровых лиц, $p < 0,05$; 8,76 [7,3; 11,4] мкмоль/л и 6,7 [5,7; 8,4] мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$) (рисунок 1).

Уровень FGF-23 также статистически значимо был выше у носителей ТТ генотипа в обеих группах: в группе СД — 3,22 [0,77; 7,60] пмоль/л против 0,79 [0,07; 1,5] пмоль/л носителей СС генотипа, $p < 0,05$ и в группе сравнения — 2,4 [2,19;

2,6] пмоль/л и 0,39 [0,26; 0,49] пмоль/л соответственно, $p < 0,05$ (рисунок 1).

У носителей гетерозиготного генотипа СТ не выявлено статистических различий в концентрации гомоцистеина и FGF-23 от пациентов с генотипами СС — 8,44 [7,29; 11,2] мкмоль/л про-

тив 8,76 [7,3; 11,4] мкмоль/л и 0,75 [0,33; 2,19] пмоль/л против 0,79 [0,07; 1,5] пмоль/л соответственно у пациентов с СД; 6,7 [6,2; 7,6] против 6,7 [5,7; 8,4] мкмоль/л и 0,19 [0,7; 0,79] пмоль/л против 0,39 [0,26; 0,49] пмоль/л соответственно у пациентов с СД.

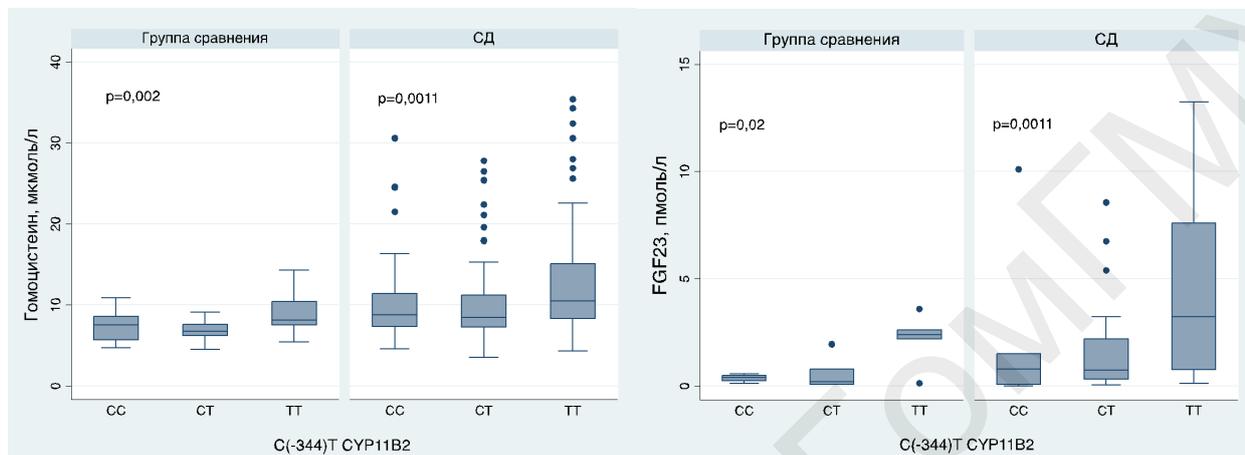


Рисунок 1. Уровни FGF-23 и гомоцистеина у пациентов с СД и группы сравнения в зависимости от генотипа C(-344)T гена CYP11B2

Figure 1. Levels of FGF-23 and homocysteine in patients with DM and comparison groups depending on the C(-344)T genotype of the CYP11B2 gene

Как было отмечено выше, в исследовании была выявлена ассоциация гомозиготного Т аллеля с низкой СКФ ($pСКФ_{СКД-ЕП}$ 57 [20; 97] мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и $pСКФ_{цистС}$ 61,00 [19,00; 90,5] мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$), высоким креатинином (97 [71; 244] мкмоль/л), цистатином С (1,2 [0,79; 2,72] мг/л) и альбуминурией (7,5 [2,6; 26,4] мг/ммоль) по сравнению с пациентами — носителями СТ и СС генотипов.

Согласно литературным данным, такая ассоциация связана непосредственно с гиперпродукцией альдостерона, который и вызывает прогрессирование почечной патологии, стимулируя развитие фиброза путем активации нескольких механизмов. Первый заключается в воздействии альдостерона на систему фибринолиза и систему плазминогена [11]. И активатор плазминогена, и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа локально синтезируются эндотелием сосудистой стенки. Сосудистый фибринолитический баланс поддерживается их конкурирующими эффектами, пока активация РААС не способствует экспрессии ингибитора активатора плазминогена 1-го типа [12].

Другой механизм почечного фиброобразования — стимуляция альдостероном минералкортикоидных рецепторов гладкой мускулатуры почечных сосудов и мезангиальных клеток. Результатом этого воздействия является воспали-

тельная реакция с развитием микроангиопатии и последующим формированием околосоудистого и интерстициального фиброза. Повышенная продукция ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и трансформирующего фактора роста вызывает фибропролиферативную деструкцию клубочков и интерстиция [13].

В данной работе не определялся уровень альдостерона, что является лимитирующим фактором данного этапа. Однако у пациентов, гомозиготных по ТТ генотипу, отмечался значимо более высокий уровень натрия сыворотки крови по сравнению с носителями СС и СТ генотипов (143,1 [142,1; 144,2] ммоль/л против 141,5 [141; 142,8] ммоль/л и 142,3 [141,65; 142,6] ммоль/л соответственно, $p = 0,0001$), что может косвенно свидетельствовать и о более высоких уровнях альдостерона у пациентов с ТТ генотипом.

В проведенном исследовании отмечена тесная связь размеров левого желудочка, толщиной КИМ с наличием Т аллели, которую также связывают с действием альдостерона. Причем, согласно ряду исследований, последний играет важную роль в патогенезе кардиоваскулярных нарушений независимо от уровня ангиотензина II [14]. Однако есть работы, в которых одними авторами обнаруживается ассоциация носительства аллеля С гена CYP11B2 с массой миокарда, объемом полости левого желудочка у здоровых лиц [15], а

в других не выявлено корреляции указанного полиморфизма ни с АГ, ни с уровнем альдостерона, ни с поражением органов-мишеней [16].

На клеточном уровне альдостерон участвует в активации фибробластов и развитии интерстициального миокардиального фиброза и, следовательно, в ремоделировании миокарда. Высказывается мнение, что локальная секреция альдостерона может играть роль в процессах постинфарктного ремоделирования.

Большой интерес представляет связь уровня FGF-23 и гомоцистеина с полиморфизмом C(-344)T гена CYP11B2, которая была получена в этой работе. Отмечены значимо высокие уровни данных параметров у носителей ТТ генотипа как среди пациентов с СД (3,22 [0,77; 7,60] пмоль/л и 10,5 [8,3; 15,1] мкмоль/л, так и среди группы сравнения (2,4 [2,19; 2,6] пмоль/л и 8,3 [7,54; 10,9] мкмоль/л). Возможное логическое объяснение полученных взаимосвязей реализуется посредством имеющихся сведений о перекрестной связи альдостерона и FGF-23. Как известно, при ХБП повышены как альдостерон, так и FGF-23, что прямо (или) косвенно приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и сердечной недостаточности. Dai и соавт. [17] продемонстрировали, что FGF-23 подавляет почечную экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) у FGF-23-трансгенных мышей, что приводит к увеличению ангиотензина II. Кроме того, накапливающиеся данные указывают на то, что витамин D ингибирует активность РААС, подавляя транскрипцию гена ренина [18]. Поскольку FGF-23 подавляет активность витамина D, повышенный уровень FGF-23 в плазме приводит к активации РААС и, возможно, также альдостерона, который играет важную роль в поражении ССС при ХБП. Наконец, Imazu и соавт. [19] показали, что уровни FGF-23 в сыворотке коррелируют с концентрацией альдостерона в плазме у пациентов с ХБП и сердечной недостаточностью. Исследование *in vitro* также демонстрирует, что транскрипция FGF-23 активируется альдостероном и ингибируется блокатором рецепторов

альдостерона (эплереноном) в культивируемых остеобластах [20]. Таким образом, хотя клинических данных, подтверждающих причинную роль альдостерона в продукции FGF-23 по-прежнему недостаточно, эти данные согласуются с представлением о том, что альдостерон способствует увеличению продукции FGF-23 при ХБП.

Информации о возможных механизмах взаимоотношений между гомоцистеином и РААС еще меньше. В ряде исследований продемонстрирована положительная ассоциация между гомоцистеином и уровнем альдостерона у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [21, 22]. Даже было высказано предположение о возможном синтезе гомоцистеина в надпочечниках [23]. Однако на сегодняшний день молекулярное объяснение взаимоотношений гомоцистеина и альдостерона не может быть точно сформулировано, исходя из современных уровней знаний.

Есть предположение, что альдостерон может регулировать метаболизм холестерина. Эта связь представляется вполне очевидной, поскольку холестерин — предшественник альдостерона в процессе стероидогенеза. В исследовании гомозиготные носители Т аллели характеризовались высокими уровнями ТГ (2,0 [1,3; 2,48] ммоль/л) по сравнению с носителями СТ и СС генотипов ($p = 0,0001$). Ассоциаций с другими показателями липидного спектра крови получено не было. К тому же прием статинов исследуемыми пациентами может влиять на все обсуждаемые ассоциации параметров альдостеронемии и липидограммы при СД.

После стратификации пациентов с СД в соответствии с различными основными проявлениями КРС была показана связь для генотипа ТТ гена -314С/Т CYP11B2 и ХСН (отношение шансов (ОШ) — 4,26; 95 % ДИ (2,26–8,06)), ГЛЖ (ОШ — 2,64; 95 % ДИ (0,93–4,19)), субклиническим атеросклерозом (ОШ — 4,04; 95 % ДИ (1,89–8,58)) и ХБП (ОШ — 10,77; 95 % ДИ (3,56–32,61)), при этом связь с риском развития ХБП была получена и для гетерозигот СТ (ОШ — 3,28; 95 % ДИ (1,02–10,59)) (таблица 2).

Таблица 2. Логистический регрессионный анализ полиморфизма C-344T гена CYP11B2 с проявлениями КРС

Table 2. Logistic regression analysis of C-344T polymorphism CYP11B2 gene with CRS manifestations

CYP11B2 C-344T	ХБП	ХСН	Атеросклероз	ГЛЖ
	ОШ# (95 % ДИ)	ОШ# (95 % ДИ)	ОШ# (95 % ДИ)	ОШ# (95 % ДИ)
ТТ	10,77 (3,56–32,61)*	4,26 (2,26–8,06)*	4,04 (1,89–8,58)*	2,64 (0,93–4,19)
СТ	3,28 (1,02–10,59)*	1,19 (0,51–2,79)	1,98 (0,93–4,19)	1,03 (0,49–2,15)

Достоверность различий показателей * $p < 0,05$ по отношению к генотипу СС, #с поправкой на пол, возраст, ИМТ

Таким образом, в группе пациентов с СД частота встречаемости генотипа CYP11B2 TT была достоверно выше (47 %), чем в группе сравнения (26 %). Носители патологического генотипа TT имели достоверно высокий уровень гомоцистеина и FGF-23 как в основной группе, так и в группе сравнения, чем носители нейтрального генотипа CC. Генотип TT был ассоциирован с риском развития таких проявлений КРС, как ГЛЖ, ХСН, субклинический атеросклероз, ХБП, а генотип СТ — с риском ХБП.

Заключение

Частота носительства полиморфизма TT гена CYP11B2 была достоверно выше (47 %) в группе пациентов с СД, чем в группе сравнения (26 %).

Носители патологического генотипа TT имели достоверно высокий уровень гомоцистеина (10,5 [8,3; 15,1] мкмоль/л) и FGF-23 (3,22 [0,77; 7,60] пмоль/л) как в основной группе, так и в группе сравнения (8,3 [7,54; 10,9] мкмоль/л и 2,4 [2,19; 2,6] пмоль/л соответственно), чем носители нейтрального генотипа CC.

Генотип TT был ассоциирован с риском развития таких проявлений КРС, как ГЛЖ (ОШ — 2,64; 95 % ДИ (0,93–4,19)), ХСН (ОШ — 4,26; 95 % ДИ (2,26–8,06)), субклинический атеросклероз (ОШ — 4,04; 95 % ДИ (1,89–8,58)), ХБП (ОШ — 10,77; 95 % ДИ (3,56–32,61)), а генотип СТ (ОШ — 3,28; 95 % ДИ (1,02–10,59)) — с риском ХБП.

Список литературы / References

- Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, Doan AH, Romagosa MA, Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(6):45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1133-9>
- Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko AV, Sazonova MA, Orekhov AN. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. *Int J Mol Sci*. 2021;22:22(13):6702. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22136702>
- Böckmann I, Lischka J, Richter B, Deppe J, Rahn A, Fischer DC, Heineke J, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2019;18:20(18):4634. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184634>
- Pattacini L, Casali B, Boiardi L, et al. Angiotensin II protects fibroblast-like synoviocytes from apoptosis via the AT1-NF- κ B pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1252-1257. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem092>
- Seredyuk V. Role of aldosterone, mitogenic growth factors, apoptosis inducers and pulmonary arterial hypertension in the formation and progression of chronic pulmonary heart disease. *Pharm Innovat J*. 2013;2(5):36-40.
- Naccarelli GV, Filippone EJ, Foy A. Do Mineralocorticoid Receptor Antagonists Suppress Atrial Fibrillation/Flutter? *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):153-155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.080>
- Lu WH, Bayike M, Liu JW, Wang S, et al. Association between aldosterone synthase (CYP11B2)-344C/T polymorphism and atrial fibrillation among Han and Kazak residents of the Xinjiang region. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5513-5519.
- Abdel Ghafar MT. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Egyptian population. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(8):779-786. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1557679>
- Elgazzaz M, Lazartigues E. Epigenetic modifications of the renin-angiotensin system in cardiometabolic diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(1):127-142. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20201287>
- Abdel Ghafar MT. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Egyptian population. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(8):779-786. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1557679>
- Nishiyama A, Kobori H. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(6):1231-1239. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1567-1>
- Shrestha A, Che RC, Zhang AH. Role of Aldosterone in Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1165:325-346. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_15
- Svenningsen P, Hinrichs GR, Zachar R, Ydegaard R, Jensen BL. Physiology and pathophysiology of the plasminogen system in the kidney. *Pflugers Arch*. 2017 Nov;469(11):1415-1423. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2014-y>
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):41-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30319-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30319-4)
- Byrd JB, Auchus RJ, White PC. Aldosterone Synthase Promoter Polymorphism and Cardiovascular Phenotypes in a Large, Multiethnic Population-Based Study. *J Investig Med*. 2015;63(7):862-866. DOI: <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000220>
- Yin C, Gu W, Gao Y, Li Z, Chen X, Li Z, Wen S. Association of the -344T/C polymorphism in aldosterone synthase gene promoter with left ventricular structure in Chinese Han: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(6):562-569. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1291660>
- Dai B, David V, Martin A, et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One*. 2012;7:e44161. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044161>
- Prud'homme GJ, Kurt M, Wang Q. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations. *Front Aging*. 2022;12(3):931331. DOI: <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.93133>
- Imazu M, Takahama H, Asanuma H, et al. Pathophysiological impact of serum fibroblast growth factor 23 in patients with non-ischemic cardiac disease and early chronic kidney disease. *Am J Phys*. 2014;307:H1504-1511. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2014>
- Zhang B, Umbach AT, Chen H, et al. Up-regulation of FGF23 release by aldosterone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;470:384-390. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.034>

21. Syed SB, Qureshi MA. Association of aldosterone and cortisol with cardiovascular risk factors in prehypertension stage. *Int J Hypertens*. 2012;2012:906327.

DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/906327>

22. Sjöberg B, Anderstam B, Suliman M, Alvestrand A. Plasma reduced homocysteine and other aminothiol concentrations in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):60-71.

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.09.032>

23. Karolczak K, Kubalczuk P, Glowacki R, Pietruszynski R, Watala C. Aldosterone modulates blood homocysteine and cholesterol in coronary artery disease patients - a possible impact on atherothrombosis? *Physiol Res*. 2018;4;67(2):197-207.

DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.933668>

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

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

e-mail: ewan2008@bk.ru

Боровец Яна Анатольевна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

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

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

Васюхина Ирина Александровна, врач-эндокринолог, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9740-9915>

e-mail: vasyhina20081978@gmail.com

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

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

e-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Volha N. Vasilkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases №1 with a course of Endocrinology, Gomel State Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>
e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Ivan Yu. Pchelin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor performing clinical work at the Department of Faculty Therapy, St. Petersburg State University, St. Petersburg
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>
e-mail: ewan2008@bk.ru

Yana A. Borovets, Assistant of the Department of Internal Diseases №1 with a course of Endocrinology, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8884-1637>
e-mail: yana.gh.l.br@gmail.com

Irina A. Vasukhina, Endocrinologist of the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9740-9915>
e-mail: vasyhina20081978@gmail.com

Tatsiana V. Mokhort, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5040-3460>
e-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Василькова Ольга Николаевна
e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Volha N. Vasilkova
e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 05.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 17.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Взаимосвязь стилей саморегуляции и агрессии у зависимых от алкоголя лиц

И. В. Григорьева, А. В. Ходжаев, А. В. Гамова, С. С. Кононов

Республиканский научно-практический центр психического здоровья, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить взаимосвязь стилей саморегуляции и агрессии у зависимых от алкоголя лиц для повышения волевого саморегулирования и восстановления социально-нормативных качеств.

Материалы и методы. В исследуемую выборку вошли 295 мужчин с синдромом зависимости от алкоголя (F 10.2) в возрасте от 21 до 60 лет, средний возраст — $40,7 \pm 8,9$ года, прием алкоголя в среднем составил 13,5 года. Для исследования были использованы следующие материалы: методика «Виды агрессивности», разработанная Л. Г. Почебут (2012); опросник «Стиль саморегуляции поведения» (ССПМ). Для статистического анализа использовался статистический пакет SPSS 19.0. Использовался коэффициент корреляции Спирмена для независимых выборок, оценка различий между двумя независимыми выборками рассчитывалась при помощи U-критерия Манна — Уитни.

Результаты. Выявлено различие между лицами, находящимися в лечебно-трудовом профилактории (ЛТП) (I группа), и лицами, находящимися в стационаре (III группа), по показателям «Планирование» и «Самостоятельность» ($p < 0,01$). Отмечен средний уровень в I, II и III группах по показателю шкалы «Общий показатель саморегуляции» и выявлены слабые и умеренные отрицательные связи шкалы «Общий показатель саморегуляции» со шкалой «Общий уровень агрессии». Отмечено значительное снижение показателей ниже среднего уровня у лиц III группы по всем шкалам: «Планирование», «Программирование», «Гибкость», «Моделирование», «Оценивание результатов», «Самостоятельность» и «Общий показатель саморегуляции». Выявленное различие между I и III группами по показателям «Планирование» и «Самостоятельность» ($p < 0,01$) показало, что по мере прекращения приема спиртного в условиях изоляции у лиц I группы постепенно восстанавливается доступ к осознанности, адаптивной сдержанности, перспективному мышлению и саморегуляции.

Заключение. Основная реабилитационная работа в условиях пенитенциарной системы должна быть направлена на повышение волевого саморегулирования, формирование позитивных установок, восстановление социально-нормативных качеств и навыков просоциального взаимодействия.

Ключевые слова: стиль саморегуляции, агрессия, зависимость от алкоголя

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: Григорьева ИВ, Ходжаев АВ, Гамова АВ, Кононов СС. Взаимосвязь стилей саморегуляции и агрессии у зависимых от алкоголя лиц. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):56–65. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-08>

Relationship between styles of self-regulation and aggression in alcohol addicted individuals

Inessa V. Grigoryeva, Alexander V. Khodzhaev,
Anastasia V. Gamova, Stanislav S. Kononov

Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. The article considers and confirms a statically significant relationship between styles of self-regulation and aggression in alcohol-addicted individuals. The revealed relationship made it possible to determine the violation of the process of self-regulation and the spontaneous manifestation of various types of aggression common to persons with alcohol addiction.

Materials and methods. The study sample included 295 men with alcohol addiction syndrome (F10.2) aged 21 to 60 years, mean age 40.7 ± 8.9 years, and alcohol consumption averaged 13.5 years. The following materials were used for the study: the methodology “Types of aggressiveness” developed by L. G. Pochebut (2012); questionnaire “Style

of self-regulation of behavior" (SSRM). Statistical package SPSS 19.0 was used for statistical analysis. The Spearman correlation coefficient for independent samples was used, and the difference between two independent samples was estimated using the Mann-Whitney U-test.

Results. Identified difference between persons in LTP (group I) and persons in hospital (group III) in parameters of "Planning" and "Independence" ($p < 0.01$) The noted average level in all groups I, II and III in the parameters of the scale "General indicator of self-regulation" and revealed weak and moderate negative relationships of the scale "General indicator of self-regulation" with the scale "General level of aggression". There was a significant decrease in indicators below the average level in persons of group III on all scales: "Planning", "Programming", "Flexibility", "Modeling", "Evaluation of results", "Independence" and "General indicator of self-regulation". The revealed difference between groups I and III in terms of "Planning" and "Independence" ($p < 0.01$) showed that as they stop consuming alcohol in isolation, people in group I gradually regain access to awareness, adaptive restraint, perspective thinking and self-regulation.

Conclusion. The main rehabilitation work in the conditions of the penitentiary system should be aimed at increasing volitional self-regulation, the formation of positive attitudes, the restoration of social and normative qualities and skills of prosocial interaction.

Keywords: *self-regulation style, aggression, alcohol addiction.*

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

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Grigoryeva IV, Khodzhaev AV, Gamova AV, Kononov SS. Relationship between self-regulation styles and aggression in alcohol-addicted persons. Health and Ecology Issues. 2022;19(4):56–65. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-08>*

Введение

Саморегуляция — это осознанный процесс, отвечающий за управление собственным поведением при решении социальных задач. Разные исследователи отмечают существование определенных базовых проблем в саморегуляции зависимых от алкоголя лиц. Эти проблемы обнаруживаются в четырех ключевых жизненных сферах: способности свободно выражать чувства, стабильности самооценки, построении крепких и длительных взаимоотношений, проявлении заботы о себе [9].

Тема зависимых от алкоголя лиц требует изучения содержательной стороны агрессии и структуры саморегуляции для определения нарушений развития личности при данном заболевании.

Саморегуляция выступает как системно организованный процесс, отвечающий за построение, поддержание и управление всеми видами и формами внешней и внутренней активности с направленностью на достижение целей.

Саморегуляция связана с волевым усилием и волевым действием. Функция волевой активности понимается как механизм, который регулирует психические функции личности, перестраивая их исходя из решаемой задачи [12].

Конопкин О. Н. (1989) выделил основные регуляторные процессы и регуляторно-личностные свойства: планирование целей выполняет смыслообразующую функцию, моделирование усло-

вий исходит из внешнего и внутреннего мира человека, программирование выполняет функцию регуляции действий, оценка результатов — это соотношение деятельности и целей [11].

Моросанова В. И. (2001) считает, что основополагающим фактором индивидуального стиля с выходом из трудных жизненных ситуаций является непосредственный тип реакции на фрустрирующую ситуацию. Стиль саморегуляции включает в себя интегративную, компенсаторную и инструментальную функции, которые проявляются в деятельности человека [1].

Индивидуальными характеристиками, через которые выстраивается стиль саморегуляции, являются: адекватность (соответствие способов условиям), осознанность (осмысленный подход), пластичность (способность вносить корректировки), устойчивость (независимость от неблагоприятных ситуаций) [2].

Завьялов В. Ю. (2002), рассматривая личностный смысл зависимых от алкоголя лиц, отметил, что в психологических ресурсах саморегуляции доминирует доступ к ощущению смелости, открытости, эйфории и фантазии могущества. Таким образом, в обычной ситуации межличностного взаимодействия с людьми зависимый от алкоголя человек ведет себя нетипично [7].

Саморегуляция является общим свойством всей психической деятельности человека, она необходима для психического отражения мира, которое формирует отношение к окружающей

среде и дополняет реальность. У зависимых от алкоголя лиц такая регулятивная функция нарушена [1].

Зейгарник Б. В. (1980) и Братусь Б. С. (1989) отметили, что патологические изменения личности при алкогольной зависимости трансформируют мотивационную сферу через перестройку иерархии мотивов, формируя ее однонаправленность [1, 8].

По данным Seo D., Lacadie C.M. et al. (2015), у лиц с алкогольной зависимостью повышается тревожность и нарушается способность распознавать эмоции [19]. Castellano F., Bartoli F. et al. (2015) отметили, что нарушается регулятивный системный процесс, деформируется сам стиль саморегуляции, что приводит к нарушению процессов адаптации и конструктивных реакций на стрессовую ситуацию [17].

Нарушение поведения у зависимых от алкоголя лиц исходит из процессов саморегуляции. При приеме алкоголя появляются многочисленные проблемы: с контролем речи, нарушением координации движений, склонностью к проявлениям агрессии, потерей контроля над своими действиями, что в итоге может приводить к делинквентному, преступному поведению [2, 3].

Низкие способности к саморегуляции провоцируют агрессивное поведение людей, употребляющих алкоголь, и влияют на их самоконтроль [4].

Различие в самоконтроле и определенных ситуационных факторах вызывают у них внутреннее состояние усталости, что приводит к замедлению процесса оценки и принятия решений, влияет на проявление импульсивности и часто приводит к алогичным действиям. [20].

DeWall C. N. et al. (2016) отметили, что люди с высокими способностями к саморегуляции обладают достаточными ресурсами для когнитивной переоценки, вдумчивому и неагрессивному поведению и действиям [4].

Baumeister R. F. et al. (2015) обнаружили, что нарушенная саморегуляция потребителей алкоголя приводит к потере самосознания и создает, в свою очередь, порочный круг увеличения потребления [3].

Людям, чтобы преодолеть первоначальное отвращение (поначалу пиво кажется неприятным на вкус), неприятные реакции (головные боли) и личный страх (возможность пристраститься), необходимо пользоваться определенными стилями саморегуляции (планирование, моделирование, ответственность), а употребление алкоголя выступает фактором облегчения состояния [3].

Употребление алкоголя трансформирует личность, ухудшая работу психических процессов, таких как мышление, память, внимание, в эмоциональной сфере — ухудшение контроля

импульсивных действий, чрезмерная чувствительность к происходящим ситуациям или полная утрата эмоций [18].

Смирнов А. В. (2013) определяет дефицит внутренних ресурсов зависимых от алкоголя лиц через следующие проявления: слабость идеалов «Я», отсутствие стремлений, неспособность к прочным отношениям в межличностном взаимодействии, неспособность соблюдения нравственных норм, отсутствие надежных стратегий совладения с импульсивностью, неразвитое и обесцененное чувство личной ценности, самоотчуждение, борьба с внешними факторами зависимого поведения [14].

Похожие выводы делает и Becker G. (2015), выделяя в личностных характеристиках зависимых от алкоголя лиц следующее: трудности при выходе из сложных, типичных для человека жизненных ситуаций; заниженную самооценку, которая маскируется презрением, самодовольством; открытость социальных контактов, но избегание близких отношений; лживость; уход от ответственности; неоправданное обвинение других людей [15].

Таким образом, в лечении зависимых от алкоголя лиц особое внимание уделяется повышению волевого саморегулирования и регуляции мотивационных структур, которые основаны на осознанной перестройке деятельности. Акцент ставится на определенных навыках саморегуляции, таких как совладание и регулирование эмоций, участвующих в процессах развития способностей самопомощи в интересах физического и психического благополучия, восстановление самооценки и формирование идеи о поддержании ремиссии и избегании рецидивов употребления алкоголя [16].

Цель исследования

Изучить взаимосвязь стилей саморегуляции и агрессии у зависимых от алкоголя лиц для повышения волевого саморегулирования и восстановления социально-нормативных качеств.

Материалы и методы

В исследуемую выборку вошли 295 мужчин с синдромом зависимости от алкоголя (F 10.2) в возрасте от 21 до 60 лет, средний возраст — $40,7 \pm 8,9$ года, прием алкоголя в среднем составил 13,5 года.

I группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя, находящиеся в условиях уголовно-исполнительной системы, проходящие разработанный метод психотерапии лиц с синдромом зависимости от алкоголя, склонных к агрессивному поведению (150 человек).

II группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя, находящиеся в условиях уго-

ловно-исполнительной системы, проходящие стандартную программу медико-социальной ре-адаптации (100 человек).

III группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя, находящиеся в ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», в наркологическом отделении, проходящие стандартное лечение (45 человек).

Для исследования были использованы следующие материалы: методика «Виды агрессивности», разработанная Почебут Л. Г. (2012), для определения некоторых видов агрессивного поведения (вербальная, физическая, предметная, эмоциональная агрессия, самоагрессия) [13]; опросник «Стиль саморегуляции поведения» для диагностики развития индивидуальной саморегуляции и ее индивидуального профиля, включаю-

щего показатели планирования, моделирования, программирования, оценки результатов, показатели развития регуляторно-личностных свойств — гибкости и самостоятельности [1].

Для статистического анализа использовался статистический пакет SPSS 19.0; коэффициент корреляции Спирмена для независимых выборок, оценка различий между двумя независимыми выборками рассчитывалась при помощи U-критерия Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки видов агрессивности по тесту Почебут Л. Г. «Виды агрессивности» у пациентов I, II и III групп с синдромом зависимости от алкоголя представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты оценки сравнения видов агрессивности по тесту Почебут Л. Г. у пациентов I, II и III групп с синдромом зависимости от алкоголя (U-критерий Манна — Уитни)

Table 1. The results of the evaluation of the comparison according to the test Types of Aggressiveness by L.G. Pochebut in patients of groups I, II and III with alcohol addiciton syndrome (Mann-Whitney U-test)

Шкала	I группа (n = 150)	II группа (n = 100)	p	I группа (n = 150)	III группа (n = 45)	p
	U			U		
Вербальная агрессия	4639		0,315	1210		0,001
Физическая агрессия	3605		0,007	1819		0,036
Предметная агрессия	5026		0,959	1860		0,054
Эмоциональная агрессия	4850		0,625	1567		0,001
Самоагрессия	5017		0,942	1789		0,026
Общий показатель агрессивности	4364		0,097	1577		0,002

Результаты анализа сравнения двух групп, находящихся в ЛТП, показали, что средний уровень агрессии в целом в I и II группах отмечен по следующим показателям теста: «Вербальная агрессия», «Физическая агрессия», «Предметная агрессия», «Самоагрессия», «Общий показатель агрессивности», однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Отмеченное различие между I и II группами по шкале «Физическая агрессия» ($p < 0,001$) показало, что лица I группы, давшие согласие на проведение с ними разработанного нового метода психотерапии, более открыто признавали имеющиеся проблемы с законом, что показало их открытое стремление к помощи, настроенности на изменение зависимого и противоправного поведения.

Низкий уровень агрессии отмечен только по показателю «Эмоциональная агрессия» в обеих группах. Проведенный качественный анализ показал, что по шкале «Самоагрессия» средний и

высокий уровни агрессии составили в I группе 29 и 45,7 %, во II группе — 44 и 36,7 % соответственно. Таким образом, общий потенциально повышенный уровень (средний и высокий) по шкале «Самоагрессия» выявлен в I группе у 74,7 % лиц, во II группе — у 80,7 % лиц.

Можно отметить, что для лиц, находящихся в течение месяца в условиях изоляции (ЛТП), характерна тенденция к высокому уровню по шкале «Самоагрессия», что указывает на выраженность зависимого процесса саморазрушения и жизненной дезадаптации, приведшей их к вынужденной изоляции. Присутствие других видов инструментальной и аффективной агрессии на среднем уровне показывает на снижение вероятности проявления агрессии в условиях ЛТП по мере усвоения социальных норм и отсутствия доступа к потреблению спиртного.

Результаты анализа показателей опросника между I и III группами показали значимые различия по всем шкалам: «Вербальная агрессия»

($p < 0,001$), «Физическая агрессия» ($p < 0,007$), «Предметная агрессия» ($p = 0,023$), «Эмоциональная агрессия» ($p < 0,001$), «Самоагрессия» ($p < 0,04$), «Общий показатель агрессивности» ($p < 0,001$). Наличие более высоких показателей по всем шкалам агрессии у лиц III группы, находящихся на стационарном лечении после длительных алкогольных запоев, является следствием не только длительной интоксикации метаболитами алкоголя, но и нарушением механизмов саморегуляции. Такое состояние способствует эмоциональной несдержанности, склонности реагировать на многие жизненные обстоятельства негативно, быстро и необдуманно, подчиняясь

доминирующим бурным отрицательным эмоциям с нарушением нормативной ценностной ориентации.

Таким образом, отмеченный в I, II и III группах высокий уровень показателя по шкале «Самоагрессия» подтверждает у зависимых от алкоголя лиц ослабление механизмов психологических защит, недовольство собой и наличие активного процесса аутодеструкции со склонностью к саморазрушению.

Результаты оценки по опроснику «Стиль саморегуляции поведения» у пациентов I, II и III групп с синдромом зависимости от алкоголя представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты сравнения по опроснику «Стиль саморегуляции поведения» у пациентов I, II и III групп с синдромом зависимости от алкоголя (U-критерий Манна — Уитни)
Table 2. The results of comparison according to the questionnaire "Style of self-regulation of behavior" in patients of groups I, II and III with alcohol addiction syndrome (Mann-Whitney U-test)

Шкала	I группа (n = 150)	II группа (n = 100)	p	I группа (n = 150)	III группа (n = 45)	p
	U			U		
Планирование	4791		0,527	1768		0,020
Программирование	4787		0,518	2207		0,639
Гибкость	4900		0,718	1932		0,104
Моделирование	4938		0,790	1854		0,050
Оценивание результатов	4631		0,306	2268		0,834
Самостоятельность	4973		0,856	1481		0,001
Общий показатель саморегуляции	4849		0,630	2043		0,253

Результаты оценки стиля саморегуляции поведения показали преобладание среднего уровня показателей по всем шкалам у лиц в I и II группах, однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Отмечено значительное снижение показателей ниже среднего уровня у лиц III группы по всем шкалам, что указывает на характерную несформированность потребности в осознанном планировании и программировании своего поведения, зависимость от мнения окружающих людей, трудности в компенсации неадаптивных жизненных выборов на пути к достижению поставленных целей.

Выявленное различие между I и III группами по показателям «Планирование» и «Самостоятельность» ($p < 0,01$) показало, что по мере прекращения приема спиртного в условиях изоляции у лиц I группы постепенно восстанавливается доступ к осознанности, адаптивной сдержанности, перспективному мышлению и саморегуляции.

Низкие значения показателей по шкалам «Моделирование» и «Оценка результатов» у лиц III группы указывают на наличие трудностей в целостном видении ситуаций и условий реализации поставленных целей, склонности к иллюзии имеющегося «всемогущества» при нарастающем дефиците реальности, снижению критичности к своим действиям, игнорированию ошибок и допуску неточностей в оценке и прогнозе своего поведения, самонадеянности и убежденности, что, начиная употреблять спиртное, они способны в любое время самостоятельно остановиться.

Отмеченный средний уровень в I, II и III группах по шкале «Общий показатель саморегуляции» указывает на неустойчивое развитие механизмов управления поведением и эмоциями зависимых от алкоголя лиц, имеющиеся трудности в плане осознанного регулирования персональной активностью.

Установленные взаимосвязи между стилем саморегуляции поведения и видами агрессии у лиц I и II групп приведены в таблице 3.

Таблица 3. Взаимосвязи между стилем саморегуляции и видами агрессии у пациентов I и II групп
 Table 3. Relationships between the style of self-regulation and the types of aggression in patients of groups I and II

Шкала		Вербальная агрессия	Физическая агрессия	Предметная агрессия	Эмоциональная агрессия	Самоагрессия	Общий уровень агрессии
I группа (n = 150)							
Программирование	R	—	—	—	-0,199	—	—
	p	—	—	—	0,014	—	—
Моделирование	R	-0,299	—	-0,372	-0,374	-0,443	-0,447
	p	0,001	—	0,001	0,001	0,001	0,001
Оценивание результатов	R	-0,198	-0,180	-0,303	-0,336	-0,246	-0,350
	p	0,015	0,027	0,001	0,001	0,002	0,001
Самостоятельность	R	0,397	0,379	0,364	0,283	0,344	0,496
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Общий показатель саморегуляции	R	—	—	-0,199	-0,267	—	-0,183
	p	—	—	0,014	0,001	—	0,024
II группа (n = 100)							
Программирование	R	—	—	—	—	—	—
	p	—	—	—	—	—	—
Моделирование	R	—	—	—	—	-0,296	—
	p	—	—	—	—	0,003	—
Оценивание результатов	R	—	—	—	—	—	—
	p	—	—	—	—	—	—
Самостоятельность	R	—	—	0,217	0,225	—	0,268
	p	—	—	0,032	0,026	—	0,008
Общий показатель саморегуляции	R	—	—	—	—	—	—
	p	—	—	—	—	—	—

В I группе выявлено большее количество взаимосвязей по сравнению со II группой. У лиц I группы выявлена слабая отрицательная взаимосвязь: между шкалами «Программирование» и «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,199$; $p = 0,014$); между шкалами «Моделирование» и «Вербальная агрессия» ($R = -0,299$; $p = 0,01$), «Предметная агрессия» ($R = -0,372$; $p = 0,01$), «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,374$; $p = 0,01$), что показывает на возникающее эмоциональное отчуждение при общении с другими людьми, сопровождающееся подозрительностью, недоброжелательностью, стремлением действовать импульсивно и проявлять все виды агрессии, используя устойчивую конфронтационную модель при взаимодействии с окружающими.

У лиц I группы между шкалой «Моделирование» и шкалой «Самоагрессия» выявлена умеренная отрицательная связь ($R = -0,443$; $p = 0,01$), у лиц II группы — слабая отрицательная связь ($R = -0,296$; $p = 0,01$). Полученные результаты подтверждают последовательное закрепление алкогольных стереотипов и подчинение жизненных обстоятельств к зависимому выбору. Алкогольный дистресс повышает аффективный заряд самобичевания и аутодеструкции, приводит к ощущению собственной незащитности, ослаблению внутренних психологических защит, неадекватной оценке происходящего и перестройке поведения под ситуацию.

У лиц I группы между шкалой «Моделирование» и шкалой «Общий уровень агрессии»

выявлена умеренная отрицательная связь ($R = -0,447$; $p = 0,01$), что подтверждает появление в системе представлений внутренней и внешней значимости набора провокативных триггеров с четкими стереотипами агрессивного реагирования и «слепых зон» в плане оценки их последствий.

У лиц I группы между шкалами «Оценивание результатов» и «Вербальная агрессия» ($R = -0,198$; $p = 0,015$), «Физическая агрессия» ($R = -0,180$; $p = 0,027$), «Предметная агрессия» ($R = -0,303$; $p = 0,01$), «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,336$; $p = 0,01$), «Самоагрессия» ($R = -0,246$; $p = 0,01$), «Общий уровень агрессии» ($R = -0,350$; $p = 0,01$), между шкалами «Общий показатель саморегуляции» и «Предметная агрессия» ($R = -0,199$; $p = 0,01$), «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,267$; $p = 0,01$), «Общий уровень агрессии» ($R = -0,183$; $p = 0,02$) выявлены слабые отрицательные связи. Значительное

количество выявленных слабых отрицательных взаимосвязей показывает, что по мере злоупотребления спиртным повышается проявление разного вида агрессии. Это в значительной мере оказывает негативное влияние на формирование индивидуальной системы саморегуляции.

Выявленная у лиц I группы между шкалами «Самостоятельность» и «Вербальная агрессия» ($R = 0,397$; $p = 0,01$), «Физическая агрессия» ($R = 0,379$; $p = 0,01$), «Предметная агрессия» ($R = 0,364$; $p = 0,01$), «Самоагрессия» ($R = 0,344$; $p = 0,01$) положительная слабая взаимосвязь показала, что именно агрессивные действия зависимые от алкоголя лица склонны рассматривать как отстаивание своих интересов и границ и проявление самостоятельности.

Установленные взаимосвязи между стилем саморегуляции поведения и видами агрессии в III группе приведены в таблице 4.

Таблица 4. Взаимосвязи между стилем саморегуляции и видами агрессии у пациентов III группы
Table 4. Relationships between the style of self-regulation and the types of aggression in patients of group III

Шкала		Вербальная агрессия	Физическая агрессия	Предметная агрессия	Эмоциональная агрессия	Самоагрессия	Общий уровень агрессии
III группа (n = 45)							
Планирование	R	-0,307	—	—	-0,386	-0,298	-0,362
	p	0,040	—	—	0,009	0,046	0,015
Программирование	R	-0,346	-0,474	-0,424	-0,431	—	-0,443
	p	0,02	0,001	0,004	0,003	—	0,002
Гибкость	R	—	—	—	-0,457	-0,452	-0,404
	p	—	—	—	0,002	0,002	0,006
Моделирование	R	-0,389	-0,422	-0,394	-0,548	-0,390	-0,509
	p	0,008	0,004	0,007	0,001	0,008	0,001
Оценивание результатов	R	-0,488	-0,456	-0,404	-0,635	-0,466	-0,600
	p	0,001	0,002	0,006	0,001	0,001	0,001
Самостоятельность	R	0,449	0,383	0,358	0,438	—	0,448
	p	0,002	0,009	0,016	0,003	—	0,002
Общего показателя саморегуляции	R	-0,34	-0,472	-0,369	-0,596	-0,431	-0,548
	p	0,022	0,001	0,012	0,001	0,003	0,001

Выявленные взаимосвязи у лиц III группы имели похожий профиль с лицами I группы, однако между шкалами «Программирование» и «Вербальная агрессия» ($R = -0,346$; $p = 0,02$), «Физическая агрессия» ($R = -0,474$; $p = 0,01$), «Предметная агрессия» ($R = -0,424$; $p = 0,01$), «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,431$; $p = 0,01$),

«Общий уровень агрессии» ($R = -0,443$; $p = 0,01$) отмечены умеренные отрицательные связи. Полученные результаты подтверждают, что данные лица действуют по принципу проб и ошибок, не имеют определенного жизненного плана и могут вести себя агрессивно, импульсивно и непредсказуемо в ситуациях сложного жизненного вы-

бора, склонны к проявлению всех видов агрессивного поведения, оценивая его как социально приемлемое.

Между шкалой «Гибкость» и шкалами «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,457$; $p = 0,01$), «Самоагрессия» ($R = -0,452$; $p = 0,01$), «Общий уровень агрессии» ($R = -0,404$; $p = 0,01$) отмечены умеренные отрицательные связи. Ослабление гибкости приводит к снижению психологических защит, повышению уровня внутренней и внешней напряженности и снижению адаптированности, делает их беззащитными по отношению к деструктивной среде. Сниженный фон активности сопровождается тенденцией к свободной трактовке социальных норм. Выявленные умеренные отрицательные связи между шкалой «Моделирование» и шкалами «Физическая агрессия» ($R = -0,422$; $p = 0,01$), «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,548$; $p = 0,01$), «Самоагрессия» ($R = -0,390$; $p = 0,01$), «Общий уровень агрессии» ($R = -0,509$; $p = 0,01$), между шкалой «Оценивание результатов» и шкалами «Вербальная агрессия» ($R = -0,488$; $p = 0,01$), «Физическая агрессия» ($R = -0,456$; $p = 0,01$), «Предметная агрессия» ($R = -0,404$; $p = 0,01$), «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,635$; $p = 0,01$), «Самоагрессия» ($R = -0,466$; $p = 0,01$), «Общий уровень агрессии» ($R = -0,600$; $p = 0,01$), между шкалой «Самостоятельность» и шкалами «Вербальная агрессия» ($R = -0,449$; $p = 0,01$), «Физическая агрессия» ($R = -0,383$; $p = 0,01$), «Предметная агрессия» ($R = -0,358$; $p = 0,01$), «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,438$; $p = 0,01$), «Общий уровень агрессии» ($R = -0,448$; $p = 0,01$) показывают, что конфронтационное поведение снижает возможность правильной интерпретации происходящего и поиска конструктивных решений, приводит к накоплению системных ошибок, повышению внутренней напряженности и фрустрации, может в итоге привести к применению грубой силы. Выявленные умеренные отрицательные связи между шкалой «Общий показатель саморегуляции» и шкалами «Вербальная агрессии» ($R = -0,340$; $p = 0,02$), «Физическая агрессия» ($R = -0,472$; $p = 0,027$), «Предметная агрессия» ($R = -0,369$; $p = 0,01$), «Эмоциональная агрессия» ($R = -0,359$; $p = 0,01$), «Самоагрессия» ($R = -0,431$; $p = 0,01$), «Общий уровень агрессии» ($R = -0,548$; $p = 0,01$) показывают на низкий уровень саморегуляции. Импульсивность и неустойчивость намерений связана с незрелостью самоорганизации и чувствительностью натуры, не подкрепленной способностью к рефлексии и самоконтролю. Неспособность к саморегуляции связана с переходом на эмоционально-импульсивный уровень регуляции, переоценкой личностных ценностей и обострением деструктивных качеств. Предоставленные своим

мыслям, они начинают проявлять склонность к насилию, положительно относиться к агрессии и воспринимать ее как нормальное явление.

Отмеченный средний уровень по показателям шкалы «Общий показатель саморегуляции» в I и III группах и выявленные слабые и умеренные отрицательные связи со шкалой «Общий уровень агрессии» указывают на неустойчивое развитие механизмов управления поведением и эмоциями зависимых от алкоголя лиц, деформацию стиля саморегуляции, нарушение процессов адаптации и трудности в плане осознанного регулирования персональной активностью.

Заключение

У лиц, находящихся в течение месяца в условиях изоляции, наблюдается высокий уровень по шкале «Самоагрессия», что указывает на выраженность зависимого процесса саморазрушения. Присутствие других видов инструментальной и аффективной агрессии на среднем уровне указывает на снижение вероятности ее проявления в условиях ЛТП по мере усвоения социальных норм и отсутствия доступа к потреблению спиртного. Выявленное различие между лицами, находящимися в ЛТП (I группа), и лицами, находящимися в стационаре (III группа), по показателям шкал «Планирование» и «Самостоятельность» ($p < 0,01$) опросника «Стиль саморегуляции поведения» показало, что по мере прекращения приема спиртного в условиях изоляции у лиц, находящихся в ЛТП, постепенно восстанавливается доступ к осознанности, адаптивной сдержанности, перспективному мышлению и саморегуляции. Наличие более высоких показателей по всем шкалам агрессии у лиц III группы, находящихся на стационарном лечении после длительных алкогольных запоев, является следствием не только длительной интоксикации метаболитами алкоголя, но и отражает нарушение механизмов саморегуляции. Неспособность к саморегуляции связана с переходом на эмоционально-импульсивный уровень регуляции, переоценкой личностных ценностей и обострением деструктивных качеств. Отмеченный средний уровень в I и III группах по показателю шкалы «Общий показатель саморегуляции» и выявленные слабые и умеренные отрицательные связи шкалы «Общий показатель саморегуляции» со шкалой «Общий уровень агрессии» указывает на деформацию стиля саморегуляции зависимых от алкоголя лиц, нарушение процессов адаптации и трудности в плане осознанного регулирования персональной активностью. Таким образом, общим для лиц с алкогольной зависимостью является нарушение процесса саморегуляции и спонтанное проявление разных видов агрессии.

Основная реабилитационная работа в условиях пенитенциарной системы должна быть направлена на повышение волевого саморегулирования, формирование позитивных устано-

вок, восстановление социально-нормативных качеств и навыков просоциального взаимодействия.

Список литературы

1. Моросанова ВИ. Индивидуальный стиль саморегуляции: феномен, структура и функции в произвольной активности человека. Москва, РФ: «Наука»; 2001. 192 с.
2. Братусь БС. Очерки по психологии аномального развития личности. Москва, РФ: Издательство Моск. ун-та, 1980. 157 с.
3. Baumeister RF, Vonnasch AJ. Uses of self-regulation to facilitate and restrain addictive behavior. *Addictive behaviors*. 2015;44:3-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.09.011>
4. DeWall CN, Chester DS. Taming the impulsive beast: Understanding the link between self-regulation and aggression. *Self-regulation and ego control*. 2016;6:165-181. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801850-7.00009-3>
5. Власова НВ. Психологические особенности профилактики аддиктивного поведения современной молодежи. *Мир образования — образование в мире*. 2018;1(69):178-185.
6. Власова НВ. Экзистенциальные проблемы современного юношества. *Акмеология*. 2014;3(4):53-54.
7. Завьялов ВЮ. Психологические аспекты формирования алкогольной зависимости. Новосибирск, РФ: «Наука»; 1988. 198 с.
8. Зейгарник БВ, Холмогорова АБ, Мазур ЕС. Саморегуляция поведения в норме и патологии. *Психологический журнал*. 1989;10(2):122-132.
9. Змановская ЕВ. Девиантология (психология отклоняющегося поведения). 6-е изд. испр. Москва, РФ: Издательский центр «Академия»; 2018. 288 с.
10. Канаркевич ОС. Деструктивные изменения личности у алкогольных аддиктов. *Известия Южного федерального университета*. 2006;69(14):211-217.
11. Конопин ОН. Функциональная структура саморегуляции деятельности и поведения. Москва, РФ: «Наука»; 1989. 163 с.
12. Моросанова ВИ, Аронова ЕА. Самосознание и саморегуляция поведения: научно-популярная литература. Москва, РФ: Институт психологии РАН, Психологический институт РАО; 2007. 214 с.
13. Райгородский ДЯ. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Самара, РФ: Издательский Дом «БАХРАХ-М»; 2001. 664 с.
14. Смирнов АВ. Особенности саморегуляции лиц с зависимостями. *Вестник СПбГУ*. 2013;12(1):52-56. [дата обращения 2022 июнь 30]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-samoregulyatsii-lits-s-zavisimostyami>
15. Becker G. The Quest for the Theory of Everything. Drew University Faculty. The Drew; 2015. [date of access 2022 June 30]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/228870926_Gary_Becker_and_the_Quest_for_the_Theory_of_Everything.
16. Berking M, Margraf M, Ebert D, Wupperman P, Hofmann SG, Junghanns K. Deficits in emotion-regulation skills predict alcohol use during and after cognitive-behavioral therapy for alcohol dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2011;79(3):307-318. DOI: <https://doi.org/10.1037/a0023421>
17. Castellano F, Bartoli F, Crocama C, Gamba G, Tremolada M, Santambrogio J, Clerici M, Carrà G. Facial emotion recognition in alcohol and substance use disorders: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav*. 2015;59:147-154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.001>
18. Griffiths MD. Addictions: looking to the future. *Clinical Psychology Forum. Nottingham Trent University*. 1993;(62):16.
19. Lacadie K, Seo D, Tuit K, Hong K, Constable R, Sinha R. Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:727-739. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.762>
20. Quigley BM, Levitt A, Derrick JL, Testa M, Houston RJ, Leonard KE. Alcohol, self-regulation and partner physical aggression: Actor-partner effects over a three-year time frame. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2018;12:130. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00130>

References

1. Morosanova VI. Individual style of self-regulation: phenomenon, structure and functions in voluntary human activity. Moscow, RF: «Science»; 2001. 192 p. (In Russ.).
2. Bratus BS. Essays on the psychology of abnormal personality development. Moscow, RF; Publishing house Mosk. un-ta, 1980. 157 p. (In Russ.).
3. Baumeister RF, Vonnasch AJ. Uses of self-regulation to facilitate and restrain addictive behavior. *Addictive behaviors*. 2015;44:3-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.09.011>
4. DeWall CN, Chester DS. Taming the impulsive beast: Understanding the link between self-regulation and aggression. *Self-regulation and ego control*. 2016;6:165-181. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801850-7.00009-3>
5. Vlasova NV. Psychological features of the prevention of addictive behavior of modern youth. *The world of education is education in the world*. 2018;1(69):178-185. (In Russ.).
6. Vlasova NV. Existential problems of modern youth. *Akmeologiya*. 2014;3(4):53-54. (In Russ.).
7. Zavyalov VYu. Psychological aspects of the formation of alcohol dependence. Novosibirsk, RF; «Science», 1988. 198 p. (In Russ.).
8. Zeigarnik BV, Kholmogorova AB, Mazur ES. Self-regulation of behavior in norm and pathology. *Psychological journal*. 1989;10(2):122-132. (In Russ.).
9. Zmanovskaya EV. Deviantology (psychology of deviant behavior). 6th ed. correct Moscow, RF: Publishing Center «Academy»; 2018. 288 p. (In Russ.).
10. Kanarkevich OS. Destructive personality changes in alcohol addicts. *Proceedings of the Southern Federal University*. 2006;69(14):211-217. (In Russ.).
11. Konopkin ON. Functional structure of self-regulation of activity and behavior. Moscow, RF: «Science»; 1989. 163 p. (In Russ.).
12. Morosanova VI, Aronova EA. Self-awareness and self-regulation of behavior: popular science literature. Moscow, RF: Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences, Psychological Institute of the Russian Academy of Education; 2007. 214 p. (In Russ.).
13. Raygorodsky DYa. Practical psychodiagnostics. Methods and tests. Samara, RF: Publishing House «BAHRAKH-M»; 2001. 664 p. (In Russ.).
14. Smirnov AV. Features of self-regulation of people with addictions. *Bulletin of St Petersburg State University*. 2013;12(1):52-56. [accessed 2022 June 30]. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-samoregulyatsii-lits-s-zavisimostyami> (In Russ.).
15. Becker G. The Quest for the Theory of Everything. Drew University Faculty. The Drew; 2015. [date of access 2022 June 30]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/228870926_Gary_Becker_and_the_Quest_for_the_Theory_of_Everything.

[publication/228870926 Gary Becker and the Quest for the Theory of Everything](#)

16. Berking M, Margraf M, Ebert D, Wupperman P, Hofmann SG, Junghanns K. Deficits in emotion-regulation skills predict alcohol use during and after cognitive-behavioral therapy for alcohol dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2011;79(3):307-318.

DOI: <https://doi.org/10.1037/a0023421>

17. Castellano F, Bartoli F, Crocamo C, Gamba G, Tremolada M, Santambrogio J, Clerici M, Carrà G. Facial emotion recognition in alcohol and substance use disorders: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav*. 2015;59:147-154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.001>

18. Griffiths MD. Addictions: looking to the future. *Clinical Psychology Forum. Nottingham Trent University*. 1993;(62):16.

19. Lacadie K, Seo D, Tuit K, Hong K, Constable R, Sinha R. Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:727-739. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.762>

20. Quigley BM, Levitt A, Derrick JL, Testa M, Houston RJ, Leonard KE. Alcohol, self-regulation and partner physical aggression: Actor-partner effects over a three-year time frame. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2018;12:130. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00130>

Информация об авторах / Information about the authors

Григорьева Инесса Викторовна, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела наркологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5276-6970>

e-mail: inessgrig@mail.ru

Ходжаев Александр Валерьевич, к.м.н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8829-8272>

e-mail: director@mentalhealth.by

Гамова Анастасия Викторовна, младший научный сотрудник отдела наркологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-537X>

e-mail: anagama@tut.by

Кононов Станислав Сергеевич, младший научный сотрудник отдела наркологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-5931>

e-mail: stasik0092@gmail.com

Inessa V. Grigoryeva Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Narcology Department of the Republican Scientific and Practical Center for Mental Health

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5276-6970>

e-mail: inessgrig@mail.ru

Alexander V. Khodzhaev Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the Republican Scientific and Practical Center for Mental Health

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8829-8272>

e-mail: director@mentalhealth.by

Anastasia V. Gamova Junior Researcher, Department of Narcology, Republican Scientific and Practical Center for Mental Health

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-537X>

e-mail: anagama@tut.by

Stanislav S. Kononov Junior Researcher, Department of Narcology, Republican Scientific and Practical Center for Mental Health

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-5931>

e-mail: stasik0092@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Григорьева Инесса Викторовна

e-mail: inessgrig@mail.ru

Inessa V. Grigoryeva

e-mail: inessgrig@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 23.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 26.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Показатель «риск вреда от употребления алкоголя» (шкала ASSIST) у пациентов с шизофренией и близкими к ней расстройствами

Н. В. Хмара¹, О. А. Скугаревский²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Установить связь между показателем шкалы ASSIST (Humeniuk R. et al., 2008) «риск вреда от употребления алкоголя» (РВУА), нарушением социального функционирования и проявлением агрессии у пациентов с шизофренией и близкими к ней расстройствами.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2020 г. на базе учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница» было проведено сравнительное, одномоментное, наблюдательное исследование с формированием выборки методом направленного отбора. В исследование включались пациенты, которые соответствовали диагностическим критериям шизофрении (F20) или острого психотического расстройства (F23) по МКБ-10. Применялись следующие методы оценки: 1) скрининг на употребление алкоголя, шкала ASSIST (Humeniuk R. et al., 2008), 2) определение уровня агрессии OASCL (Yudofsky S. C., 1986).

Результаты. Вся обследуемая нами выборка — 123 человека — была разделена на 3 группы в зависимости от уровня РВУА. Первая группа «ASSIST 0» (n = 37) была контрольной, так как РВУА здесь был равен 0. Вторая группа «ASSIST до 10» (n = 42) была с минимальным РВУА (1–10 баллов по шкале ASSIST). Третья группа «ASSIST свыше 11» (n = 44) объединяла пациентов с умеренным и высоким РВУА. Исследование групп не показало различий между мужчинами и женщинами при употреблении алкоголя и проявлении агрессии внутри групп. Сопоставление трех групп и последующее их попарное сравнение позволило установить статистически значимые различия в группах по социальной дисфункции (снижение рабочего статуса: «ASSIST 0» — 81 %, «ASSIST свыше 11» — 73 %, «ASSIST до 10» — 45 %) и проявлению агрессии (OASCL, общий балл H = 62,4, p ≤ 0,001; физическая агрессия против других, H = 45,2, p ≤ 0,001).

Заключение. У пациентов с шизофренией и близкими к ней расстройствами показатель «риск вреда от употребления алкоголя» (шкала ASSIST) косвенно свидетельствует о формировании психосоциальной дисфункции и указывает на дифференцированное влияние алкоголя в проявлении агрессии данной группы пациентов.

Ключевые слова: шизофрения, «риск вреда от употребления алкоголя», психосоциальная дисфункция, агрессия

Вклад авторов. Хмара Н.В.: сбор материала, статистическая обработка данных, редактирование и обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи; Хмара Н.В., Скугаревский О.А.: концепция и дизайн исследования; 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: Хмара НВ, Скугаревский ОА. Показатель «риск вреда от употребления алкоголя» (шкала ASSIST) у пациентов с шизофренией и близкими к ней расстройствами. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):66–72. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-09>

Indicator “Risk of harm from alcohol use” (ASSIST score) in patients with schizophrenia and related disorders

Natalia V. Hmara¹, Oleg A. Skugarevsky²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To establish the relationship between the ASSIST score (Humeniuk R. et al. 2008) «risk of harm from alcohol use» (RHAU), impaired social functioning and manifestation of aggression in patients with schizophrenia and related disorders.

Materials and methods. From 2014 to 2020 a comparative, one-stage, observational study was conducted on the basis of the Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital with a sampling formation using directional selection method. Patients who met diagnostic criteria of schizophrenia (F20) or acute psychotic disorder (F23) according to ICD-10 were included in the study. The following assessment methods were used: 1) screening for alcohol use – ASSIST scale (Humeniuk R. et al. 2008), 2) determination of the level of aggression OASCL (Yudofsky S. C. 1986).

Results. The entire sample of 123 people examined by us was divided into 3 groups depending on the level of RHAU. The first group «ASSIST 0» (n=37) was accepted as a control group, since RHAU was equal to 0. The second group is «ASSIST up to 10» (n=42), with minimal RVUA (1-10 points on the ASSIST scale). The third group «ASSIST over 11» (n=44) combines moderate and high RHAU. The group study did not show any differences between men and women in alcohol consumption and aggression within the groups. Comparison of 3 groups, and their subsequent pairwise comparison, made it possible to establish statistically significant differences in social dysfunction groups (decrease in the working status of «ASSIST 0» – 81%, «ASSIST over 11» – 73%, «ASSIST up to 10» – 45%) and of aggression (OASCL total score $H=62.4$; $p \leq 0.001$: physical aggression vs. others $H=45.2$; $p \leq 0.001$).

Conclusion. In patients with schizophrenia and disorders close to it, the «risk of harm from alcohol use» indicator (ASSIST scale) indirectly indicates the formation of psychosocial dysfunction and indicates a differentiated effect of alcohol in the display of aggression in this group of patients.

Keywords: schizophrenia, «risk of harm from alcohol use» (RHAU), psychosocial dysfunction, aggression

Author contributions. Hmara N.V., Skugarevsky O.A.: concept and design of the study. Hmara N.V.: collection of material, statistical data processing, editing and discussion of data, review of publications on the topic of the article. Hmara N.V., Skugarevsky O.A.: verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Hmara NV, Skugarevsky OA. Indicator “Risk of harm from alcohol use” (ASSIST score) in patients with schizophrenia and related disorders. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):66–72. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-09>

Введение

Агрессия — это неспецифический феномен поведения человека, на формирование которого влияет множество факторов. При заболевании шизофренией агрессия наряду с клиническими проявлениями рассматривается как показатель обострения [1]. Исследование пациентов, страдающих шизофренией с высоким уровнем агрессии, показывает, что часть из них уже имела высокий уровень до начала заболевания [2]. Проблема выявления таких пациентов заключается в том, что «бытовой» уровень агрессии находится в поле зрения клинициста-психиатра, а увеличение до криминального уровня переводит пациентов в поле зрения судебно-психиатрической экспертизы. Алкоголь отнесен к проксимальным факторам агрессии не только для пациентов с шизофренией, но и для населения в целом [3]. Сравнение последствий от употребления алкоголя, не приводящего к коморбидному диагнозу у пациентов, страдающих шизофренией, и лиц без данного диагноза, выявило, что вредные последствия при шизофрении наступают значительно быстрее [4], что укладывается в биопсихосоциальную концепцию шизофрении. Употребление алкоголя, не относящееся к злоупотреблению, и враждебность увеличивают нарушения комплаентности [5]. Шизофрения и алкоголь снижают качество жизни и имеют перекрестные нарушения социального функционирования, одним из которых является увеличение уровня агрессии.

В настоящее время более изучено влияние алкоголя на течение шизофрении при наличии сформированной коморбидности, а этап употребления до формирования диагнозов из рубрики F 10 МКБ-10 остается слабоизученным. Это делает необходимым изучение влияния алкоголя у пациентов с шизофренией на всех этапах, в том числе на доклиническом. Большая чувствительность таких пациентов к алкоголю предъявляет дополнительные требования к инструментам скрининга и их оценке. Необходимы другие подходы, например такой, как оценка «риска вреда от употребления алкоголя» (шкала ASSIST). Это позволит установить влияние алкоголя на течение шизофрении независимо от стадии употребления, расширит представление о механизмах дезадаптации и будет способствовать выявлению пациентов с агрессией на более ранних стадиях.

Цель исследования

Установить связь между показателем шкалы ASSIST (Humeniuk R. et al., 2008) «риск вреда от употребления алкоголя», нарушением социального функционирования и проявлением агрессии у пациентов с шизофренией и близкими к ней расстройствами.

Материалы и методы

В период с 2014 по 2020 г. на базе учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница» (ГОКПБ) было проведено

сравнительное, одномоментное, наблюдательное исследование с формированием выборки методом направленного отбора. Общее количество выборки составило 123 человека. Возраст участников — от 18 до 60 лет, средний возраст — 30 ± 3 года. В исследование включались лица, находящиеся на стационарном лечении, страдающие шизофренией с длительностью заболевания до 5 лет (F20) — 89 пациентов) и острыми полиморфными психотическими расстройствами шизофренического спектра (F23.1–23.3) — 34 пациента). Набор материала проводился в первые 3 дня после госпитализации. Диагностика шизофрении и острых полиморфных психотических расстройств проводилась в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Анамнез употребления алкоголя и проявления агрессии собирался путем опроса родственников, медицинского персонала и самого пациента. Из исследования исключались лица моложе 18 и старше 60 лет, имеющие любые сопутствующие диагнозы МКБ-10 из рубрики F за исключением диагнозов, связанных с кофеином и никотином (F15, F17). Все пациенты были соматически здоровы. Участие в исследовании носило добровольный характер.

При выполнении исследования использовались следующие методы оценки:

1. Скрининг на употребление алкоголя, шкала ASSIST (Humeniuk R. et al., 2008) состоит из восьми пунктов и является нейтральной с точки зрения культурального контекста, позволяет определить РВУА как низкий (1–10), умеренный (11–26) и высокий (свыше 27). Данный инструмент позволяет определять риски развития психических, физических и социальных последствий от употребления алкоголя.

2. Определение уровня агрессии, шкала OASCL (Yudofsky S. C., 1986) используется для описания и учета степени выраженности агрессивного поведения у лиц с психическими расстройствами. Инструмент состоит из четырех блоков проявления агрессивного поведения: «Вербальная агрессия», «Агрессия против предметов», «Агрессия против себя» и «Физическая агрессия против других».

При обследовании были выявлены пациенты, которые не употребляли алкоголь в течение последних 12 мес. РВУА равен 0. Таким образом была выделена первая группа — «ASSIST 0» ($n = 37$), которая была принята в качестве контрольной. Вторая группа — «ASSIST до 10» ($n = 42$) включала пациентов, страдающих шизофренией и близкими к ней расстройствами, с минимальным РВУА (1–10 баллов по шкале ASSIST). Третья группа — «ASSIST свыше 11» ($n = 44$) объединяет лиц с умеренным и высоким РВУА. Это было сделано по следующей причине: ASSIST более эффективно различает разницу между низким и средним РВУА [6]. При умеренном и высоком РВУА возникает риск формирования зависимости. Все пациенты этой группы прошли дополнительную проверку на наличие диагнозов, связанных с употреблением алкоголя. При соответствии критериев диагнозов рубрики F 10 МКБ-10 пациенты исключались из исследования.

Для статистической обработки полученных данных нами был использован статистический пакет документов для социальных наук: лицензионная версия программы SPSS 22. Анализ связи между уровнем проблемного риска употребления алкоголя и изменениями в клинических и социально-демографических показателях проводился при помощи критерия независимости Хи-квадрат (χ^2) для номинальных переменных и коэффициента рангового сравнения Краскела — Уоллиса для количественных переменных, апостериорные парные сравнения проводились с использованием стандартной статистики критерия (z). Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение различий по употреблению алкоголя и проявлению агрессии внутри каждой группы не показало различий между мужчинами и женщинами (таблица 1), поэтому далее группы будут рассмотрены без учета гендерных различий.

Таблица 1. Демографические характеристики и проявление агрессии в группах
Table 1. Demographic characteristics and display of aggression in groups

Признак	«ASSIST 0», $n = 37$	«ASSIST до 10», $n = 42$	«ASSIST выше 11», $n = 44$	Стат. значимость различий
Распределение по полу, абс. (%)				
муж.	17 (45,9)	17 (40,5)	35 (79,5)	$\chi^2 = 15,5$, $p \leq 0,001$
жен.	20 (54,1)	25 (59,5)	9 (20,5)	
Возраст, лет,				
Me (25 %–75 %)				—
муж.	29 (21,5–33)	27 (22–32)	30 (25–35)	
жен.	32 (22–38,25)	28 (24,5–34)	32 (25–46,5)	

Окончание таблицы 1.
End of Table 1.

Признак	«ASSIST 0», n = 37	«ASSIST до 10», n = 42	«ASSIST выше 11», n = 44	Стат. значимость различий
Стат. значимость различий	U = 190,5, p ≥ 0,05	U = 250,5, p ≥ 0,05	U = 186,5, p ≥ 0,05	—
Возраст, лет, Me (25 %–75 %) всего	29 (22–35,5)	27,5 (23,75–3,25)	30 (25,25–36,75)	H = 2,8, p ≥ 0,05
Уровень агрессии, ранг. муж. жен.	18,7 19,2	21,3 21,6	21,9 24,8	—
Статистическая значимость различий	U = 174,5, p ≥ 0,05	U = 215, p ≥ 0,05	U = 178, p ≥ 0,05	—

Во всех группах были пациенты с наследственной отягощенностью по употреблению алкоголя. До начала заболевания алкоголь употребляли 75 %. Пациенты, не употреблявшие алкоголь до заболевания, были в группе «ASSIST

0» и составляли 84 % этой контрольной группы. Соотношение пациентов, употреблявших алкоголь до болезни, и наследственная отягощенность приведены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ употребления алкоголя в трех группах
Table 2. Analysis of alcohol consumption in 3 groups

Признак	«ASSIST 0», n = 37	«ASSIST до 10», n = 42	«ASSIST выше 11», n = 44	Критерий χ^2	Значение p
Употребление алкоголя до болезни, абс. (%)					
да	6 (16,2)	42 (100)	44 (100)	96,3	≤ 0,001
нет	31 (83,8)	0	0		
Наследственность по употреблению алкоголя, абс. (%)				11,7	≤ 0,05
да	8 (22)	17 (40)	26 (59)		
нет	29 (77)	25 (60)	18 (41)		

Уровень образования и рабочий статус были примерно одинаковыми во всех группах до болезни. С дебюта заболевания самое выраженное

снижение наблюдалось в группе «ASSIST 0» — 81 %, в группе «ASSIST выше 11» — 73 % и наименьшее во второй группе — 45 % (рисунок 1).

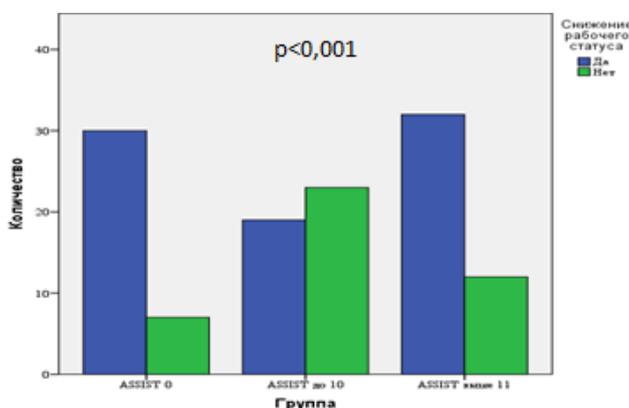


Рисунок 1. Снижение рабочего статуса
Figure 1. Decreasing of a working status

Сбор анамнеза выявил, что 48 % из всех респондентов проявляли агрессию в течение последних 6 месяцев. Группа «ASSIST выше 11» составляла 25 % от всех пациентов, проявивших агрессию. Внутри группы «ASSIST выше 11» данный показатель составил 70 %. Судимость в анам-

незе на момент осмотра имели 15 % респондентов от всей выборки, при этом 95 % были пациенты из группы «ASSIST выше 11». Следует указать, что в группе «ASSIST до 10» таких пациентов не было. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Проявление агрессивных тенденций в трех группах
Table 3. Display of aggressive tendencies in 3 groups

Признак	«ASSIST 0», n = 37	«ASSIST до 10», n = 42	«ASSIST выше 11», n = 44	Критерий χ^2	Значение p
Проявление агрессии за последние 6 мес.					
да	17 (46 %)	12 (28 %)	31 (70 %)	15,3	≤ 0,001
нет	20 (54 %)	30 (72 %)	13 (30 %)		
Судимость в анамнезе					
да	1	0	18	34,1	≤ 0,001
нет	36	42	26		

Статистический анализ трех групп показал самые высокие уровни всех видов агрессии («Общий балл», «Вербальная агрессия», «Агрессия против предметов», «Агрессия против себя»

и «Физическая агрессия против других») в группе «ASSIST выше 11», на втором месте — группа «ASSIST 0» (таблица 4).

Таблица 4. Сравнение трех групп по проявлению агрессии по шкале OASCL
Table 4. Comparison of 3 groups in terms of the display of aggression on the OASCL scale

OASCL, статистические параметры, ранг	«ASSIST 0», n = 37	«ASSIST до 10», n = 42	«ASSIST выше 11», n = 44	H Краскела — Уоллиса	Значение p
Общий балл	68,5	28,6	88,3	62,4	≤ 0,001
Вербальная агрессия	64,5	36,5	84,2	41,6	≤ 0,001
Агрессия против предметов	65,6	31,9	87,7	56,4	≤ 0,001
Агрессия против себя	68,3	51,9	66,3	9,3	≤ 0,05
Физическая агрессия против других	65,7	35,9	83,7	45,2	≤ 0,001

Для уточнения различий между группами было проведено попарное сравнение трех групп, здесь и далее все апостериорные парные сравнения проводились с использованием стандарт-

ной статистики критерия (z). Статистический анализ показал различие между всеми тремя группами (таблицы 5–7).

Таблица 5. Попарное сравнение групп «ASSIST 0» и «ASSIST до 10» по шкале OASCL
Table 5. Pairwise comparison of “ASSIST 0” and “ASSIST up to 10” on the OASCL scale

OASCL, статистические параметры	«ASSIST 0», n = 37	«ASSIST до 10», n = 42	Критерий z	Значение p
Общий балл	68,5	28,6	4,9	≤ 0,001
Вербальная агрессия	64,5	36,5	3,6	≤ 0,001
Агрессия против предметов	65,6	31,9	4,3	≤ 0,001
Агрессия против себя	68,3	51,9	2,7	≤ 0,05
Физическая агрессия против других	65,7	35,9	4,0	≤ 0,001

Как видно из данных таблицы 5, все виды агрессии, оцениваемые шкалой OASCL, в группе

«ASSIST 0» статистически значимо превосходят аналогичные показатели в группе «ASSIST до 10».

Таблица 6. Парное сравнение групп «ASSIST до 10» и «ASSIST выше 11» по шкале OASCL
 Table 6. Pairwise comparison of “ASSIST up to 10” and “ASSIST above 11” on the OASCL scale

OASCL, статистические параметры	«ASSIST до 10», n = 42	«ASSIST выше 11», n = 44	Критерий z	Значение p
Общий балл	28,6	88,3	7,8	≤ 0,001
Вербальная агрессия	36,5	84,2	6,4	≤ 0,001
Агрессия против предметов	31,9	87,7	7,5	≤ 0,001
Агрессия против себя	51,9	66,3	2,5	≤ 0,05
Физическая агрессия против других	35,9	83,7	6,7	≤ 0,001

В свою очередь, сравнение групп «ASSIST до 10» и «ASSIST выше 11» показывает, что рост РВУА сопровождается увеличением степени выраженности агрессии по всем показателям (таблица 6).

Далее мы сравнили группы с наиболее выраженными показателями по агрессии. Парное

сравнение групп «ASSIST 0» и «ASSIST выше 11» по шкале OASCL выявило статистически значимые увеличения степени выраженности «Общего балла», «Вербальной агрессии», «Физической агрессии против других» в группе «ASSIST выше 11» и только показатель «Агрессия против себя» не имел таких различий (таблица 7).

Таблица 7. Парное сравнение групп «ASSIST 0» и «ASSIST выше 11» по шкале OASCL
 Table 7. Pairwise comparison of “ASSIST 0” and “ASSIST above 11” on the OASCL scale

OASCL, статистические параметры	«ASSIST 0» n = 37	«ASSIST выше 11», n = 44	Критерий z	Значение p
Общий балл	68,5	88,3	2,5	≤ 0,05
Вербальная агрессия	64,5	84,2	2,6	≤ 0,001
Агрессия против предметов	65,6	87,7	2,9	≤ 0,05
Агрессия против себя	68,3	66,3	0,3	≥ 0,05
Физическая агрессия против других	65,7	83,7	2,4	≤ 0,05

Анализируя статистические данные, мы видим, что агрессия наблюдается во всех группах. Однако были выявлены различия в силе и частоте проявления данного феномена. Так, в группе «ASSIST выше 11» в сравнении с другими группами выявлены самые высокие показатели агрессии как в анамнезе, так и во время нашего исследования. Психосоциальные характеристики группы «ASSIST выше 11» демонстрировали высокий уровень снижения рабочего статуса и наибольший процент судимости. Мы изучали влияние алкоголя на лиц с шизофренией. То, что группа «ASSIST до 10» имела наилучшие психосоциальные показатели и наименьший уровень выраженности агрессии, указывает на негативное влияние алкоголя при увеличении потребления. Однако алкоголь — один из множества факторов, участвующих в снижении социального функционирования. Тот факт, что лица из группы

«ASSIST 0» отказались от употребления алкоголя, указывает на другие факторы, влияющие на данный показатель и на большую социальную дезадаптацию в целом, что подтверждается наибольшим снижением в рабочем статусе (81 %).

Все эти данные указывают на необходимость изучения лиц с шизофренией с различным уровнем РВУА для последующего разделения потоков таких пациентов при организации социальных мероприятий для лиц с шизофренией.

Заключение

У пациентов с шизофренией и близкими к ней расстройствами показатель «риск вреда от употребления алкоголя» (шкала ASSIST) косвенно свидетельствует о формировании психосоциальной дисфункции и указывает на дифференцированное влияние алкоголя в проявлении агрессии данной группы пациентов.

Список литературы / References

1. Volavka J, Citrome L Pathways to aggression in schizophrenia affect results of treatment. *Schizophrenia bulletin*. 2011;37(5):921-929.
 DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr041>

2. Lau S, Günther MP, Kirchebner J. Latent class analysis identified phenotypes in individuals with schizophrenia spectrum disorder who engage in aggressive behaviour towards others. *European Psychiatry*. 2019;60:86-96.
 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.05.005>

3. Prince JD, Wald C. Risk of criminal justice system involvement among people with co-occurring severe mental illness and substance use disorder. *International journal of law and psychiatry*. 2018;58:1-8.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2018.02.002>

4. Mann K, Aubin HJ, Witkiewitz K. Reduced drinking in alcohol dependence treatment, what is the evidence? *European Addiction Research*. 2017;23(5):219-230.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000481348>

5. Garcia S. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review *Journal of clinical psychopharmacology*. 2016;36(4):355-371.

DOI: [10.1097/jcp.0000000000000523](https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000523)

6. Humeniuk R. Validation of the alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST). *Addiction*. 2008;103(6):1039-1047.

DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.02114.x>

Информация об авторах / Information about the authors

Хмара Наталия Викторовна, старший преподаватель кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии, ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5352-9384>

e-mail: grintuch1@gmail.com

Скугаревский Олег Алексеевич, д.м.н., профессор, ведущий кафедрой психиатрии и медицинской психологии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-5046>

e-mail: sKugarevsky@tut.by

Natalia V. Hmara, Senior Lecturer of the Department of Neurology and Neurosurgery with the courses of Medical Rehabilitation, Psychiatry and with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5352-9384>

e-mail: grintuch1@gmail.com

Oleg A. Skugarevsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Belarusian State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-5046>

e-mail: sKugarevsky@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хмара Наталия Викторовна

e-mail: grintuch1@gmail.com

Natalia V. Hmara

e-mail: grintuch1@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 25.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 31.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022

УДК [617.761:616.833.115]:617.758.1-053.5

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-10>

Функциональное состояние зрительного анализатора и характерологические особенности детей младшего школьного возраста с ортофорией и гетеротропией

О. В. Ларионова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести анализ функционального состояния зрительного анализатора и характерологических особенностей детей младшего школьного возраста с ортофорией и гетеротропией.

Материалы и методы. Обследовано 84 ребенка (168 глаз) в возрасте 6–11 лет. Сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу. В 1-ю группу вошли 35 детей (70 глаз) с ортофорией на фоне гиперметропии средней степени Hm 4,1 [1,0; 8,75] Дптр, 2-ю группу составили дети с содружественным сходящимся косоглазием на фоне гиперметропии средней степени Hm 4,3 [0,75; 9,75] Дптр — 49 пациентов (98 глаз). Для изучения свойств нервной системы (НС) использовался аппаратно-программный комплекс «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия, <http://neurosoft.com/ru>). Были определены нейродинамические показатели сенсомоторного реагирования по методикам «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР), «Реакция различения» (РР), «Реакция выбора» (РВ), «Реакция на движущийся объект» (РДО), «Критическая частота слияния мельканий» (КЧСМ), цветовой тест Люшера.

Результаты. Содружественное косоглазие у детей 2-й группы достоверно приводит к увеличению времени ПЗМР, РР и РВ на 43 мс, 80,8 и 57,8 мс соответственно ($p < 0,05$) в сравнении с группой детей с ортофорией, что указывает на снижение подвижности нервных процессов и преобладание тормозных процессов в центральной нервной системе (ЦНС).

Заключение. Из полученных результатов следует, что наличие гетеротропии у детей 2-й группы достоверно приводит к снижению подвижности нервных процессов и преобладанию тормозных процессов в ЦНС. Сочетание низкой скорости реакции и выраженной инертности нервных процессов у детей 2-й группы указывает на рассогласование взаимоотношений между центрами зрительного и моторного анализаторов.

Ключевые слова: зотропия, функциональное состояние, нейродинамические показатели

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ларионова ОВ. Функциональное состояние зрительного анализатора и характерологические особенности детей младшего школьного возраста с ортофорией и гетеротропией. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):73–80. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-10>

The functional state of the visual analyzer and characterological features of children at a primary school age with orthophoria and heterotropia

Olga V. Larionova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the functional state of the visual analyzer and characterological features of children at a primary school age with orthophoria and heterotropia.

Materials and methods. Eighty-four children (168 eyes) aged 6–11 years were examined. Two groups comparable in age and gender were formed. Group 1 included 35 children (70 eyes) with orthophoria with moderate degree hyperopia Hm 4.1 [1.0; 8.75] Dptr; Group 2 consisted of children with concomitant convergent strabismus with a moderate degree hyperopia Hm 4.3 [0.75; 9.75] Dptr - 49 patients (98 eyes). To study the properties of the nervous system (NS) hardware-software complex “NS-Psychotest” (Neurosoft LLC, Ivanovo, Russia, <http://neurosoft.com/ru>) was used. Neurodynamic indices of sensorimotor reaction were determined according to the methods “Simple visual-motor reaction” (PMR), “Distinguishing reaction” (DR), “Choice reaction” (PC), “Reaction to a moving object” (RMA), “Critical flicker fusion frequency” (CFF), Lusher’s color test.

Results. Concomitant strabismus in group 2 children significantly increased “Simple visual-motor reaction” (SVMR), “Discrimination reaction” (RR) and “Choice reaction” (RC) by 43 ms, 80.8 and 57.8 ms, respectively ($p < 0.05$), compared to the group of children with orthophoria, indicating reduced mobility of nervous processes and predominance of inhibitory processes in the central nervous system (CNS).

Conclusion. It follows from the results obtained that the presence of heterotropy in group 2 children reliably leads to a decrease in the mobility of nervous processes and the predominance of inhibitory processes in the CNS. The combination of low reaction rate and expressed inertness of nervous processes in children of the 2nd group indicates a mismatch in the relationship between the centers of the visual and motor analyzers.

Keywords: *esotropia, functional state, neurodynamic indicators*

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. Study conducted without sponsorship.

For citation: Larionova OV. The functional state of the visual analyzer and characterological features of children at a primary school age with orthophoria and heterotropia Health and Ecology Issues. 2022;19(4):73–80. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-10>

Введение

На современном этапе жизни общества одним из общенациональных приоритетов является образование и укрепление здоровья подрастающего поколения. Состояние здоровья детского населения является тем индикатором, который во многом определяет социальное благополучие в обществе и в значительной степени зависит от условий и образа жизни, состояния природной среды, качества медицинской помощи. Важным показателем при определении состояния здоровья детского населения являются болезни органа зрения, так как нормальное функционирование зрительного анализатора дает возможность для оптимальной адаптации ребенка к внешней среде, создает благоприятные условия для всестороннего гармоничного развития, обеспечивает жизненный комфорт [1].

В процессе развития и обучения детей зрение обеспечивает получение большей части представлений и знаний об окружающем мире и информации по разным разделам знаний. Чтение, письмо, работа на классной доске, а теперь и использование компьютера и других электронных устройств — ежедневные зрительные нагрузки для ребенка в школе и дома. Это неизбежно приводит к увеличению напряженной зрительной работы на близком расстоянии, часто превосходящей его физиологические возможности [2]. В связи с этим количество детей с нарушениями зрения неуклонно увеличивается, и к настоящему времени среди учащихся четвертых классов число таких детей составляет 20–25 % [2, 3].

В ряде исследований показано, что наряду с рефракционными нарушениями негативное влияние на функционирование когнитивных функций, зрительную работоспособность и школьную успеваемость оказывают нарушения бинокулярного зрения [2, 4, 5].

Вовремя не обнаруженные бинокулярные нарушения могут привести к долговременным

нарушениям зрения, к задержке в развитии и трудностям в обучении. Многочисленные психофизические и психологические исследования показали, что нарушения бинокулярных функций оказывают негативное влияние на развитие зрительного восприятия, вызывают снижение концентрации зрительного внимания и нарушение кратковременной памяти, умственной работоспособности и зрительно-моторных реакций. Поэтому при выполнении повседневных зрительных заданий на уроках и дома, таких как чтение, письмо, глазомерные задачи, зрительное прослеживание, зрительный счет, выделение объектов из окружающего фона, ориентировка в микропространстве и других, дети с нарушениями бинокулярного зрения испытывают сильное зрительное напряжение и им требуется больше времени на выполнение повседневной зрительной работы, чем хорошо видящим сверстникам.

Содружественное косоглазие — один из наиболее распространенных видов патологии органа зрения в детском возрасте, для которого характерно наличие различных по происхождению и топике поражений зрительных и глазодвигательных систем, которые вызывают постоянное или периодическое отклонение зрительной оси одного или двух глаз от точки фиксации, а также способствуют потере бинокулярного зрения. В структуре заболеваемости органа зрения детей в Республике Беларусь косоглазие занимает 2-е место и составляет 17,4 % от всей офтальмологической патологии [6]. Количество детей в мире с гетеротропией в возрасте до 14 лет составляет 182,9 млн [7]. Для детей с косоглазием характерно наличие низкого уровня оперирования зрительными образами, сенсорными эталонами и представлениями, что неизбежно приводит к появлению вторичных отклонений в зрительном восприятии предметов окружающего мира, что, в свою очередь, отрицательно влияет на развитие таких мыслительных операций, как синтез,

анализ, обобщение, восприятие и сравнение [8, 9]. Характерная особенность детей с косоглазием — значительное отставание в формировании познавательных интересов, снижение количества и качества представлений о явлениях и предметах окружающего мира, что приводит к возникновению трудностей в обучении, снижению успеваемости [9, 10].

Проблема изучения функциональных состояний (ФС) является одной из важнейших в областях науки, которые исследуют динамику адаптационных процессов при взаимодействии с внешней средой [11]. ФС оказывает значительное влияние на характеристики нервной ткани: способность отвечать на воздействие раздражителя (возбудимость), способность проводить возбуждение от клетки к клетке (проводимость), способность при проведении возбуждения воспроизводить такую частоту сигналов, которая соответствует частоте раздражения (лабильность), — и в связи с этим влияют на особенности протекания нервных процессов [11, 12].

Нейродинамические показатели являются чувствительными индикаторами изменений, которые происходят в организме и значимо влияют на физиологические и психические характеристики человека. Устойчивая когнитивная работоспособность, внимание, нервно-психическая выносливость, обусловленные индивидуальным профилем свойств НС индивида, во многом являются определяющими факторами эффективной адаптации детей к процессу обучения в школе [13, 14].

Деятельность головного мозга человека складывается из множества специализированных нейронных модулей, которые обеспечивают регуляцию и поддержание различных психических процессов, работающих по принципу параллельно-распределенных систем, взаимодействие между которыми динамически изменяется: то ослабевает, то усиливается в зависимости от физиологического и психического состояния человека [15, 16].

Цель исследования

Изучить функциональное состояние зрительного анализатора и характерологические особенности детей младшего школьного возраста с ортофорией и гетеротропией.

Материалы и методы

Нами было обследовано 84 ребенка (168 глаз) в возрасте от 6 до 11 лет (средний возраст — $8,7 \pm 1,5$ года), находившихся на диспансерном наблюдении и лечении в учреждении здравоохранения «Гомельская областная детская больница медицинской реабилитации» в 2018–2021 гг.

Были сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу. Критериями формирования групп явились: рефракция и положение глазных яблок в орбите. В 1-ю группу вошли 35 детей (70 глаз) с ортофорией на фоне гиперметропии средней степени Нм 4,1 [1,0; 8,75] Дптр, 2-ю группу составили дети с содружественным сходящимся косоглазием на фоне гиперметропии средней степени Нм 4,3 [0,75; 9,75] Дптр — 49 пациентов (98 глаз). Угол косоглазия у детей 2-й группы составил $6,7^\circ$ [3,5; 9], с очковой коррекцией — $4,1^\circ$ [1; 5].

Всем пациентам проводилось стандартное страбологическое обследование: определение остроты зрения с использованием проектора знаков фирмы «Nides» (Япония) и таблицы Сивцева — Головина (без коррекции и с коррекцией), динамической и статической рефракции глаза при помощи авторефрактометра фирмы «Nides» (Япония), резервов абсолютной и относительной аккомодации, зрительной фиксации глаза, подвижности глазных яблок, угла косоглазия (без коррекции и с очковой коррекцией) по Гиршбергу и на аппарате синоптофор «СИНФ-1» (Украина); определение характера зрения с использованием четырехточечного теста (без коррекции и с очковой коррекцией). Также на синоптофоре «СИНФ-1» (Украина) (без коррекции и с очковой коррекцией) были определены: фузия, резервы конвергенции и дивергенции, выполнена биомикроскопия и офтальмоскопия.

Для изучения свойств НС использовался аппаратно-программный комплекс «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия, <http://neurosoft.com/ru>). НС-Психотест — это компьютерный комплекс, предназначенный для проведения психологических и психофизиологических тестов с регистрацией эмоциональных и вегетативных реакций, который используется для комплексной оценки по результатам выполнения тестовых заданий психофизиологических и психологических функций и свойств организма.

Были определены нейродинамические показатели сенсомоторного реагирования по методикам ПЗМР, РР, РВ, РДО, КЧСМ, цветовой тест Люшера [15, 16].

Простая зрительно-моторная реакция состоит из двух последовательных компонентов: сенсорного (латентного) и моторного периода, является видом произвольной элементарной реакции человека на зрительный стимул. ПЗМР может рассматриваться как функциональная система, основанная на согласованной активации возбуждения соответствующих нервных окончаний с определенной синхронностью пространственных и временных параметров этой системы и совпадения ритмов возбуждения в нервных клетках. Типологические особенности НС, главным обра-

зом подвижность и уравновешенность нервных процессов, характеризуют основные свойства ФС НС (возбудимость, проводимость, лабильность) и определяют время ПЗМР [17].

Скорость ПЗМР дает возможность исследовать интегральные характеристики ЦНС человека, так как при ее реализации задействованы не только основные анализаторные системы человека (зрительная и кинестетическая), но и определенные отделы головного мозга и нисходящие нервные пути [12].

Для получения наиболее полной информации о свойствах и состоянии ЦНС на основании результатов ПЗМР можно использовать дополнительный показатель — коэффициент точности Уиппла, который выявляет соотношение ошибок и правильных нажатий. Показатель точности свидетельствует о степени свойства устойчивости внимания, обусловленного в свою очередь силой и уравновешенностью нервных процессов. Интерпретация значений коэффициента точности Уиппла: 0–0,8 — очень низкий, 0,8–0,88 — низкий, 0,88–0,94 — средний, 0,94–0,97 — высокий, 0,97–1 — очень высокий [15].

Реакция различения — сложная сенсомоторная реакция. Ее главным отличием от ПЗМР является то, что РР осуществляется на один определенный стимул из нескольких предложенных, следовательно, процесс обработки сенсорной информации ЦНС происходит не только по принципу наличия или отсутствия сигнала, но и по принципу различения, отбора сигналов определенного цвета из общего их числа и формирования реакции на заданный вид сигнала. Разность между средним временем РР и средним временем ПЗМР отражает скорость протекания нервных и психических процессов в ЦНС. В связи с более сложным процессом обработки сенсорной информации скорость РР меньше, чем скорость ПЗМР, т. е. время, затраченное на осуществление РР, больше, чем на осуществление ПЗМР [15, 16].

Реакция выбора — это разновидность сложной сенсомоторной реакции, заключающаяся в осуществлении нескольких различных реакций на надлежащие стимулы. При этом каждому определенному стимулу соответствует конкретный тип реакции. Методика предназначена для оценки подвижности нервных процессов. Обследуемому последовательно предъявляются световые сигналы двух различных цветов. Интервал между сигналами варьирует от 0,5 до 2,5 с, последовательность сигналов различного цвета случайна. Показатель среднего значения времени сложной сенсомоторной реакции выбора отражает общую подвижность нервных процессов: если индивидуальное среднее значение време-

ни реакции выше среднестатистического, то диагностируется инертность нервных процессов, если ниже — подвижность [10, 16].

Реакция на движущийся объект позволяет определить точность реагирования обследуемого на раздражитель и судить об уравновешенности процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга. Сложность данной сенсомоторной реакции заключается в необходимости пространственно-временного предвидения того, в какой точке и в какой момент окажется перемещающийся предмет (зрительная экстраполяция). На время РДО непосредственно оказывают влияние индивидуальные особенности строения вспомогательного и аккомодационно-оптического аппарата глаза: фиксация раздражителя в центральной зоне поля зрения, так как раздражителем в данном случае является движущийся объект и для его фиксации необходимы соответствующие глазодвигательные (конвергенция) и диоптрически-аккомодационные изменения [7, 15].

Критическая частота слияния мельканий — одна из наиболее доступных методик оценки зрительного утомления и зрительной работоспособности. КЧСМ является надежным, высокочувствительным показателем ФС головного мозга, который отражает подвижность нервных процессов, временную суммацию в зрительном анализаторе и объективно отражает динамику работоспособности и развитие утомления организма, а также положительно коррелирует со скоростью психических процессов в вероятностной среде. Тестирование КЧСМ позволяет определить уровень психоэмоционального напряжения за счет того, что процесс дискретного восприятия стимулов опосредуется мезэнцефальной ретикулярной формацией и может достаточно «чутко» реагировать на возникающее состояние психоэмоционального напряжения. Нормой считается диапазон значений от 29 до 37 Гц (норма при использовании красного стимула) [15, 16].

Цветовой тест Люшера основан на предположении о том, что выбор цвета отражает нередко направленность испытуемого на определенную деятельность, настроение, функциональное состояние и наиболее устойчивые черты личности. Преимуществами методики являются простота, краткость проведения и независимость результатов от возраста, пола и профессиональных навыков.

Показатель «Суммарное отклонение от аутогенной нормы» (СО) отражает уровень непродуктивной нервно-психической напряженности, присущий испытуемому. Эта напряженность заключается в неумеренно завышенном расходе нервно-психических ресурсов при столь же неумеренно низком коэффициенте полезного

действия. Чем больше величина СО, тем в большей мере силы человека расходуются на поддержание собственной психической целостности, на борьбу с внутриличностными проблемами, на волевое преодоление усталости в ущерб достижению субъективно значимых целей [15].

Значение СО отражает устойчивый эмоциональный фон, т. е. преобладающее настроение ребенка. Он имеет только три уровня выраженности. Преобладание отрицательных эмоций, если показатель СО меньше 8. У испытуемого доминируют плохое настроение и неприятные переживания. Плохое настроение может свидетельствовать о наличии проблем, которые подросток не может преодолеть самостоятельно.

Эмоциональное состояние в норме, когда показатель СО равен 10–18. Испытуемый может и радоваться, и печалиться, поводов для беспокойства нет.

Преобладание положительных эмоций, когда показатель СО равен или больше 20. Подросток весел, счастлив, настроен оптимистично [17].

«Вегетативный коэффициент» (ВК) характеризует энергетический баланс организма: способность к энергозатратам или установку на сбережение энергии. Расчет ВК производится по формуле, предложенной К. Шипошем, $VK = (18 - \text{место красного} - \text{место желтого}) / (18 - \text{место синего} - \text{место зеленого})$. Значение коэффициента изменяется от 0,2 до 5 баллов. Энергетический показатель интерпретируется следующим образом:

- хроническое переутомление, истощение, низкая работоспособность, показатель ВК равен 0–0,5;
- компенсируемое состояние усталости, значение ВК равно 0,51–0,91;
- оптимальная работоспособность, показатель ВК равен 0,92–1,9;
- перевозбуждение, показатель ВК больше или равен 2.

Значения «Вегетативного баланса» (ВБ). Преобладание тонуса симпатической нервной системы (от 0 до 9,8), т. е. мобилизация всех функций, подготовка к активной защите, бегству. Преобладание тонуса парасимпатической нервной системы (от 0 до –9,8), т. е. работа организма направлена на отдых, восстановление сил, сбережение ресурсов [15].

«Показатель стресса». Значения могут быть в диапазоне от 0 до 41,8, если значения до 20, значит есть тенденция к образованию стресса, если больше 20, то это проявление стрессового состояния.

Показатель «Гетерономность-автономность». Гетерономность (от 0 до 9,8) — пассивность, склонность к зависимому положению от

окружающих, чувствительность. Автономность (от 0 до –9,8) — независимость, активность, инициативность, самостоятельность, склонность к доминированию, стремление к успеху и самоутверждению.

Показатель «Концентричность-эксцентричность». Концентричность (от 0 до 9,8) — сосредоточенность на собственных проблемах. Эксцентричность (от 0 до –9,8) — заинтересованность окружением как объектом воздействия или источником получения помощи [10,17].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения: Microsoft Excel и пакета «Statistica» 10 (StatSoft, Inc., USA). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро — Уилка (Shapiro – Wilk's W test), данные приведены в виде медианы (Me), первым и третьим квартилями (Q_{25} – Q_{75}). Анализ распределения количественных признаков показал, что распределение показателей отличалось от нормального. Сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики: для сравнения двух независимых групп — критерий Манна — Уитни (Mann – Whitney). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среднее время ПЗМР во 2-й группе детей было достоверно больше на 43 мс, чем у детей в 1-й группе (Me 361,3 [294,3; 521,7] мс и Me 318,3 [281,9; 340,3] мс соответственно) ($p = 0,009$).

Коэффициент точности Уиппла у детей в 1-й группе составил Me 0,94 [0,9; 1,0], у детей во 2-й группе — Me 0,88 [0,8; 0,9] ($p = 0,00006$), показатель отражает степень устойчивости внимания, обусловленного в свою очередь силой и уравновешенностью нервных процессов. Установленный факт свидетельствует о достоверном снижении у детей во 2-й группе на 0,06 мс скорости восприятия, обработки информации и принятия решений.

Время РР во 2-й группе детей значимо больше — на 80,8 мс, чем у детей в 1-й группе (Me 445,3 (360,5; 511,2) и Me 364,5 (313,3; 443,1) мс соответственно) ($p = 0,0005$), что указывает на достоверное снижение подвижности нервных процессов у детей во 2-й группе.

Значения показателя РВ в 1-й группе — Me 447,7 [393,5; 513,9] мс, во 2-й группе — Me 505,5 [434,1; 563,5] мс. Среднее время РВ во 2-й группе детей достоверно больше — на 57,8 мс, чем у детей в 1-й группе ($p = 0,02$), что указывает на снижение подвижности нервных процессов у детей во 2-й группе.

Разность между показателями РР и ПЗМР у детей в 1-й группе — 46,2 мс, у детей во 2-й группы — 84 мс, между показателями РВ и ПЗМР у детей в 1-й группе — 129,4 мс, у детей во 2-й группе — 144,2 мс, что свидетельствует о большей скорости протекания нейродинамических процессов в НС у детей в 1-й группе.

При исследовании по методике РДО время реакции у детей в 1-й группе — Ме -21 [-89; -13] мс, во 2-й группе — Ме 68 [41; 144] мс ($p = 0,000000$). Положительное значение показателя времени РДО у детей во 2-й группе является следствием преобладания у большинства обследуемых процессов торможения в ЦНС. Отрицательное значение показателя времени РДО у детей в 1-й группе является свидетельством преобладающей реакции НС в виде дисбаланса течения нервных процессов в сторону возбуждения в ответ на предложенную нагрузку.

Средние значения КЧСМ в 1-й группе детей достоверно превышали таковые во 2-й группе при тестировании как возрастающей, так и убывающей частоты (Ме 40,2 [36,2; 42,8] и Ме 34,2 [32,2; 38,8] Гц соответственно), что указывает на низкую скорость реагирования и высокий уровень психоэмоционального напряжения ($p = 0,000032$).

При анализе результатов цветового теста Люшера показатель суммарного отклонения от аутогенной нормы значимо выше — на 11,8 % ($p = 0,01$) у детей в 1-й группе, чем у детей во 2-й группе, что свидетельствует о наличии у них резервов работоспособности и стрессоустойчивости (Ме 17 [13; 23] и Ме 15 [11; 18] соответственно). Значение СО отражает устойчивый эмоциональный фон у детей в двух группах.

Значения ВК у детей в 1-й группе — Ме 1,4 [0,9; 1,8], во 2-й группе — Ме 1,5 [0,9; 1,8] ($p = 0,07$). Значения ВК в 1-й и 2-й группе детей характеризует энергетический баланс организма как оптимальная работоспособность.

Показатель ВБ у детей в 1-й группе — Ме -1,5 [-6,0; 3,5], во 2-й группе — Ме -6,5 [-8,0; 1,5] ($p = 0,049$), что указывает на преобладание тонуса парасимпатической НС у детей в двух группах.

Уровень стресса у детей в 1-й группе имеет тенденцию к образованию стресса — Ме 19,6 [12,0; 25,6], во 2-й группе — Ме 20,9 [14,1; 29,0] — проявление стрессового состояния ($p = 0,04$).

Для детей двух групп характерна автономность (Ме -0,5 [-4,0; 2,5] и Ме -1,0 [-3,5; 0,0] в 1-й и 2-й группе соответственно ($p = 0,34$)) и концентричность (Ме 0,5 [-2,5; 4,0] и Ме 4,5 [-1,0; 5,5] в 1-й и 2-й группе соответственно ($p = 0,09$)).

Таким образом, содружественное косоглазие у детей во 2-й группе достоверно приводит к увеличению времени ПЗМР, РР и РВ на 43 мс, 80,8 и 57,8 мс соответственно ($p < 0,05$) в сравнении с группой детей с ортофорией, что указывает на снижение подвижности нервных процессов и преобладание тормозных процессов в ЦНС.

Разность между показателями РР и ПЗМР у детей в 1-й группе — 46,2 мс, у детей во 2-й группе — 84 мс, между показателями РВ и ПЗМР у детей в 1-й группе — 129,4 мс, у детей во 2-й группе — 144,2 мс, что свидетельствует о снижении скорости протекания нейродинамических процессов в НС у детей с гетеротропией. Сочетание низкой скорости реакции и выраженной инертности нервных процессов у детей во 2-й группе указывает на рассогласование взаимоотношений между центрами зрительного и моторного анализаторов.

Наличие эзотропии у детей во 2-й группе является причиной изменения зрительной экстраполяции, что приводит к значимому снижению подвижности нервных процессов и преобладанию тормозных процессов в ЦНС (положительное значение показателя времени РДО — Ме 68 [41; 144] мс ($p < 0,05$)).

Средние показатели теста КЧСМ у всех детей были в пределах возрастной нормы, однако у детей в 1-й группе величина КЧСМ достоверно превышала таковую во 2-й группе при тестировании как возрастающей, так и убывающей частоты (Ме 40,2 [36,2; 42,8] и Ме 34,2 [32,2; 38,8] Гц соответственно), что указывает на более низкую лабильность и высокий уровень психоэмоционального напряжения у детей во 2-й группе ($p < 0,05$).

Заключение

1. Время сенсомоторных реакций является одним из наиболее простых, доступных и в то же время достаточно точных нейрофизиологических показателей, отражающих динамику скорости нервных процессов и их переключения, моторную координацию и активность НС. Нейродинамические показатели сенсомоторного реагирования являются объективными критериями текущего ФС НС у детей младшего школьного возраста.

2. Выявленные в результате исследования диагностические признаки эмоциональных нарушений при обследовании детей с помощью цветовой методики дают возможность более тонкого и своевременного распознавания специфических критериев эмоциональных расстройств. Цветовой тест Люшера может быть использован как средство оценки эмоциональной динамики у детей младшей школьной группы.

Список литературы

1. Кутрань ОН. Развитие зрительных функций у детей дошкольного возраста с помощью специальных игр и упражнений. В: Сб. науч. ст. VIII Межд. науч. конф; 2015 28 ноября; СПб, 2015:127-132 [дата обращения 2022 июнь 21]. Режим доступа: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/185/9183/>
2. Алексина ИЛ, Чечельницкая СМ, Демьянова ТГ. Заболевания глаз и успеваемость детей в школе. *Детская больница*. 2010;(1):45-48. [дата обращения 2021 май 2]. Режим доступа: <https://rdkb.ru/about/zhumal-detskaya-bolnitsa/arkhivny-nomerov.php>
3. Roch-Levecq A, Brody BL, Thomas RG, Brown SI. Ametropia, Preschoolers' Cognitive Abilities, and Effects of Spectacle Correction. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):252–258. DOI: [10.1001/archophthalmol.2007.36](https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2007.36)
4. Williams WR, Latif АНА, Hannington L, et al. Hyperopia and educational attainment in a primary school cohort. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90:150-153. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2003.046755>
5. Красильникова ВЛ. Структура глазной патологии среди детского населения Республики Беларусь. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2012;(3):105-109. [дата обращения 2018 июнь 5]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17955021>
6. Кочина МЛ, Каплин ИВ., Ковтун НМ. Результаты использования поляризованного света для исследования глаза. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2014;(4),113:45-139. [дата обращения 2022 июнь 17]. Режим доступа: <https://vpbm.com.ua/vpbm-2014-04-1/7221>
7. Pendleton DM, Sakalik ML, Moore ML, Tomporowski PD. Mental engagement during cognitive and psychomotor tasks: Effects of task type, processing demands, and practice. *Int J Psychophysiol*. 2016;109:124-131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.08.012>
8. Дорджиева ДБ, Бадмаева ИА, Карлова СВ, Лиджигорьева ЦВ. Возрастные различия времени зрительно-моторной реакции у школьников. *Наука вчера, сегодня, завтра*. 2017;7(41):6-10. [дата обращения 2022 март 10]. Режим доступа: https://sibac.info/files/2017_04_12_Nauka/xlviii.pdf
9. Kondakova OE, Shilov SN, Kirko VI. Psychophysiological and adaptive characteristics of children and teenagers living in the Far North. *J Sib Fed Univ Biol*. 2017;10(3):312-322. DOI: <https://doi.org/10.17516/1997-1389-0028>
10. Байгузин ПА, Шибкова ПА. Функциональное состояние центральной нервной системы при воздействии слабо-структурированной информации. *Человек. Спорт. Медицина*. 2017;17(S):32-42. DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm17s04>
11. Черевикова ИА, Ярославцева ИВ. Функциональное состояние студентов бакалавриата. *Известия Иркутского государственного университета. Сер.: Психология*. 2017;21:99-104. DOI: <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-3-38-51>
12. Vera J, Jiménez R, García JA, Cárdenas D. Simultaneous Physical and Mental Effort Alters Visual Function. *Optom Vis Sci*. 2017;94(8):797-806. DOI: <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001105>
13. Дубровинская НВ. Психофизиологическая характеристика подросткового возраста. *Физиология человека*. 2015;41(2):113-122. [дата обращения 2021 сентябрь 12]. Режим доступа: <https://naukarus.com/psihofiziologicheskaya-harakteristika-podrostkovogo-voznrasta>
14. Николаева ЕН, Колосова ОН. Физиологическая оценка состояния центральной нервной системы студентов в период учебной деятельности. *Наука и образование*. 2017;3:96-100. [дата обращения 2022 сентября 30]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskaya-otsenka-sostoyaniya-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-studentov-v-period-uchebnoy-deyatelnosti>
15. Marinescu AC, Sharples S, Ritchie AC, Sánchez López T, McDowell M, Morvan HP. Physiological Parameter Response to Variation of Mental Workload. *Hum Factors*. 2018;60(1):31-56. DOI: <https://doi.org/10.1177/0018720817733101>
16. Игнатова ЮП, Макарова ИИ, Яковлева КН, Аксенова АВ. Зрительно-моторные реакции как индикатор функционального состояния центральной нервной системы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019;3:38-51. DOI: <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-3-38-51>
17. Тарасова ОЛ, Казин ЭМ, Федоров АИ. Комплексная оценка нейродинамических и вегетативных показателей у подростков: возрастные, гендерные и типологические особенности. *Физиология человека*. 2017;43(1):45-54. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0131164616060199>

References

1. Kutran ON. The development of visual functions in preschool children with the help of special games and exercises. B: Sat. scientific Art. VIII International Scientific Conference; 2015 November 28; St. Petersburg, 2015:127-132 (In Russ.). [date of access 2022 June 21]. Available from: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/185/9183/>
2. Aleksina IL, Chechelniczkaya SM, Demyanova TG. Eye diseases and children's school performance. *Children Hospital*. 2010;(1):45-48. (In Russ.). [date of access 2021 May 2]. Available from: <https://rdkb.ru/about/zhumal-detskaya-bolnitsa/arkhivny-nomerov.php>
3. Roch-Levecq A, Brody BL, Thomas RG, Brown SI. Ametropia, Preschoolers' Cognitive Abilities, and Effects of spectacle Correction. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):252-258. DOI: <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2007.36>
4. Williams WR, Latif АНА, Hannington L, et al. Hyperopia and educational attainment in a primary school cohort. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90:150-153. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2003.046755>
5. Krasilnikova VL. The structure of eye pathology among the child population of the Republic of Belarus. *Ophthalmology. Eastern Europe*. Minsk, Belarus: Professional publications. 2012;(3):105-109. (In Russ.). [date of access 2018 June 5]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17955021>
6. Kochina ML, Kaplin IV., Kovtun NM. The results of using polarized light to study the eye. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2014;(4), 113:45-139. (In Russ.). [date of access 2022 June 17]. Available from: <https://vpbm.com.ua/vpbm-2014-04-1/7221>
7. Pendleton DM, Sakalik ML, Moore ML, Tomporowski PD. Mental engagement during cognitive and psychomotor tasks: Effects of task type, processing demands, and practice. *Int J Psychophysiol*. 2016;109: 124-131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.08.012>
8. Dordzhieva DB, Badmaeva IA, Karlova SV, Lidzhigoryaeva CV. Age differences in visual-motor reaction time in schoolchildren. *Science yesterday, today, tomorrow*. 2017;7(41):6-10. (In Russ.). [date of access 2022 March 10]. Available from: https://sibac.info/files/2017_04_12_Nauka/xlviii.pdf
9. Kondakova OE, Shilov SN, Kirko VI. Psychophysiological and adaptive characteristics of children and teenagers living in the Far North. *J Sib Fed Univ Biol*. 2017;10(3):312-322. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17516/1997-1389-0028>
10. Baiguzhin PA, Shibkova PA. The functional state of the central nervous system under the influence of semi-structured information. *Human. Sport. The medicine*. 2017;17(S):32-42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm17s04>
11. Cherevikova IA, Yaroslavtseva IV. Functional state of undergraduate students. *News of the Irkutsk State University*.

Ser.: Psychology. 2017;21:99-104. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-3-38-51>

12. Vera J, Jiménez R, García JA, Cárdenas D. Simultaneous Physical and Mental Effort Alters Visual Function. *Optom Vis Sci*. 2017;94(8):797-806.

DOI: <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001105>

13. Dubrovinskaya NV. Psychophysiological characteristics of adolescence. *Human physiology*. 2015;41(2):113-122. (In Russ.). [date of access 2021 September 12]. Available from: <https://naukarus.com/psihofiziologicheskaya-harakteristika-podrostkovogo-vozrasta>

14. Nikolaeva EN, Kolosova ON. Physiological assessment of the state of the central nervous system of students during the period of educational activity. *Science and education*. 2017;3:96-100. (In Russ.). [date of access 2022 September 30]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskaya-otsenka->

[sostoyaniya-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-studentov-v-period-uchebnoy-deyatelnosti](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-3-38-51)

15. Marinescu AC, Sharples S, Ritchie AC, Sánchez López T, McDowell M, Morvan HP. Physiological Parameter Response to Variation of Mental Workload. *Hum Factors*. 2018;60(1):31-56. DOI: <https://doi.org/10.1177/0018720817733101>

16. Ignatova YP, Makarova II, Yakovleva KN, Aksenova AV. Visual-motor reactions as an indicator of the functional state of the central nervous system. *Ulyanovsk biomedical journal*. 2019;3:38-51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-3-38-51>

17. Tarasova OL, Kazin EM, Fedorov AI. Comprehensive assessment of neurodynamic and vegetative parameters in adolescents: age, gender and typological features. *Human physiology*. 2017;43(1): 45-54.

DOI: <https://doi.org/10.7868/S0131164616060199>

Информация об авторе / Information about the author

Ларионова Ольга Валерьевна, ассистент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3058-9891>

e-mail: o.lari@mail.ru

Olga V. Larionova, Assistant at the Department of Otorhinolaryngology with course of Ophthalmology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3058-9891>

e-mail: o.lari@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ларионова Ольга Валерьевна

e-mail: o.lari@mail.ru

Olga V. Larionova

e-mail: o.lari@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 04.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 24.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022

УДК 616.24-002-06:[616.98:578.834.1]-052-072

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-11>

Возможности применения методов инструментальной диагностики для динамического наблюдения за пациентами с COVID-19-ассоциированным поражением легких

И. В. Назаренко, А. М. Юрковский, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить возможности применения инструментальных методов (спирометрии и ультразвуковой диагностики) для динамического наблюдения за пациентами с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели была проведена комплексная инструментальная диагностика поражения дыхательной системы у 58 пациентов (возраст — 56,0 лет [31; 65]) с подтвержденным COVID-19, с последующей оценкой показателей функции внешнего дыхания и ультразвукового паттерна в динамике.

Результаты. В процессе динамического наблюдения отмечен параллелизм изменений показателей функции внешнего дыхания и изменений, выявленных при ультразвуковом исследовании легких у пациентов с COVID-19.

Заключение. Сочетание таких методов оценки состояния легких, как спирометрия и ультразвуковая диагностика, позволяет эффективно осуществлять динамическое наблюдение пациентов, перенесших COVID-19, без применения методов визуализации, сопряженных с лучевой нагрузкой.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, спирография, COVID-19-ассоциированное поражение дыхательной системы

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Назаренко ИВ, Юрковский АМ, Воропаев ЕВ. Возможности применения методов инструментальной диагностики для динамического наблюдения за пациентами с COVID-19-ассоциированным поражением легких. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):81–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-11>

Possibilities of using instrumental diagnostic methods for dynamic monitoring of patients with COVID-19-associated lung disease

Iryna V. Nazarenko, Alexei M. Yurkovskiy, Evgenii V. Voropaev

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the possibility of using instrumental methods (spirometry and ultrasound diagnostics) for dynamic monitoring of patients with COVID-19-associated lung disease.

Materials and methods. To achieve this goal, we performed a comprehensive instrumental diagnosis of respiratory system lesions in 58 patients (age - 56.0 years [31; 65]) with confirmed COVID-19, followed by examination of indexes of external respiratory function and ultrasound pattern in the dynamics.

Results. In the process of dynamic observation, there was a parallelism of changes in the indexes of external respiratory function and changes revealed by lung ultrasound in patients with COVID-19.

Conclusion. Combination of such methods of lung condition examination as spirometry and ultrasound diagnostics allows effective dynamic monitoring of COVID-19 patients without use of imaging methods associated with radiation exposure.

Key words: *ultrasound diagnostics, spirometry, COVID-19-associated lesion of the respiratory system*

Author contributions. Nazarenko I.V.: concept and design of the study, data collection, discussion of data, review of publications. Yurkovsky A.M., Voropaev E.V.: editing, discussion of data, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. Author declare no conflict of interest.

Funding. This study was conducted without sponsorship.

For citation: Nazarenko IV, Yurkovskiy AM, Voropaev EV. Instrumental diagnosis of COVID-associated damage to the respiratory system. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):81–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-11>

Введение

Коронавирусная инфекция — острое вирусное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, преимущественно поражает верхние дыхательные пути [1, 2, 3, 4]. Данная инфекция может протекать как в легкой, так и тяжелой форме. Основным источником инфекции COVID-19 выступает инфицированный человек. Вирус распространяется воздушно-капельным путем (при кашле, разговоре или чихании) при контакте на близком расстоянии.

Наиболее часто встречающимися симптомами COVID-19 являются: повышенная температура (обычно выше 38 °С), сухой или с небольшим количеством мокроты кашель (в 80 % случаев), ощущение сдавленности в грудной клетке (в 20 % случаев), одышка (в 55 % случаях), миалгии и утомляемость (в 44 % случаев), реже отмечаются головная боль (в 8 % случаев), кровохарканье (в 5 % случаев) и диарея (в 3 % случаев) [1, 2, 3, 4, 5, 6]. При этом следует отметить, что указанные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и без повышения температуры тела [1].

Примерно в 80 % случаев поражение органов дыхания при COVID-19 протекает в легкой форме, в 15 % — в средне-тяжелой (объем поражения паренхимы до 50 %) и в 5 % случаев — в тяжелой (объем поражения паренхимы более 70 %) форме. Значит, около 20 % пациентов будут нуждаться в динамическом наблюдении. Причем это будут пациенты, которым применение рентгеновских методов для оценки состояния органов дыхания будет нежелательным, поскольку большинство из них будет иметь в анамнезе неоднократные рентгенологические исследования (т. е. исследования, сопряженные с лучевой нагрузкой). С этой точки зрения сочетанное применение для оценки состояния легких при COVID-19 ультразвукового метода и метода спирометрии выглядит оправданным [2, 3].

Цель исследования

Оценить возможности применения инструментальных методов (спирометрии и ультразвуковой диагностики) для динамического наблюде-

ния за пациентами с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели была проведена комплексная инструментальная диагностика поражения дыхательной системы пациентов, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» и прошедших инструментальное исследование на базе профессорского консультативного центра учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» в диагностическом центре COVID-ассоциированного поражения легких.

Всего было обследовано 58 пациентов (возраст — 56,0 лет [31; 65]) с COVID-19, подтвержденной методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени (использовался анализатор Rotor Gene Q, Qigen (Германия), РНК SARS-CoV-2 определялась с использованием готовых наборов реагентов «АртБиоТех» (Республика Беларусь)).

Всем пациентам измерялся уровень сатурации (насыщенности крови кислородом) при помощи пульсоксиметра. Функция органов дыхания оценивалась при помощи автономного запоминающего спирометра MAC2-C («Белинтелмед», Республика Беларусь).

Рентгенографическое исследование легких проводилось на цифровом рентгеновском аппарате «MultixPro» («Siemens», Германия), рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки проводилась на 128-срезовом компьютерном томографе «Revolution EVA» («GE Healthcare», США).

В дальнейшем пациентам проводился динамический контроль органов грудной клетки и плевральных полостей (через 20, 60 и 120 дней) при помощи ультразвукового сканера экспертного класса Mindray DC-80 (Китайская Народная Республика).

При сканировании использовался конвексный датчик с рабочей частотой 2,0–6,0 МГц и линейный датчик с рабочей частотой 8–16 МГц. Для оценки состояния легких использовались следу-

ющие ультразвуковые критерии: наличие/отсутствие интерстициальных изменений; наличие/отсутствие неровной линии плевры; наличие/отсутствие зоны консолидации; наличие/отсутствие жидкости в плевральной полости. Ультразвуковое исследование легких проводилось каждому пациенту независимо друг от друга двумя специалистами по заранее согласованной схеме.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ «Statistica» 10,0 (StatSoft, Inc., США, лицензия №АХХR012E839529FA). В случае распределения количественных показателей, отличных от нормальных, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей: Me [25; 75]; при нормальном распределении признака — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$). Для оценки статистической значимости различий сравниваемых показателей использовался t-критерий Стьюдента и U-тест Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты рентгенографии легких пациентов исследованной группы при первичном осмотре: у 21 пациента (36 %) было выявлено усиление легочного рисунка, а также слабой интенсивности затенение по периферии легочных

полей (как правило, ниже уровня переднего отрезка 3-го ребра), в 5 случаях (9 %) вышеописанные изменения сочетались с затенением в зонах, проекционно соответствовавших VI, IX и X сегментам. В остальных случаях отмечалось лишь усиление легочного рисунка (сосудистый и интерстициальный компоненты).

Результаты РКТ легких пациентов исследованной группы при первичном осмотре: у всех пациентов (100 %) были выявлены множественные неравномерной интенсивности участки уплотнения по типу «матового стекла» (от 0,8 до 3,5 см в диаметре) и зоны консолидации (от 3 до 20 мм).

Увеличения внутригрудных лимфатических узлов ни в одном случае выявлено не было. Выпот в плевральной полости (незначительный объем) был выявлен только у 2 пациентов (3,4 %).

Результаты ультразвукового исследования легких пациентов исследованной группы при первичном осмотре: у всех пациентов были выявлены В-линии, участки субплевральной консолидации и неровности линии плевры (инцидентность и тех и других изменений в правом и левом легком представлена в таблице 1). Выпот в плевральной полости (незначительный объем), также как и по результатам РКТ, был выявлен только у 2 пациентов (3 %).

Таблица 1. Сопоставление инцидентности В-линий, участков консолидации и неровности линии плевры в отдельных сегментах правого и левого легкого по данным ультразвукового исследования (при первичном осмотре)

Table 1. Comparison of the incidence of B-lines, areas of consolidation and pleural line irregularity in individual segments of the right and left lung according to ultrasound findings (at the initial examination)

Сегменты легкого	II	III	IV	V	VI	VIII	IX	X
Правое легкое (число случаев)	13	33	0	0	42	11	28	41
Левое легкое (число случаев)	11	26	0	0	40	11	13	19
Уровень значимости различий	$p > 0,5$	$p = 0,01$	$p = 0,03$					

В дальнейшем была проведена оценка инцидентности В-линий, участков консолидации и

неровности линии плевры в легких в динамике (таблица 2).

Таблица 2. Инцидентность ультразвуковых признаков поражения легких по данным динамического наблюдения реконвалесцентов с COVID-19

Table 2. Incidence of ultrasound signs of lung lesions according to dynamic observation of patients with COVID-19

Ультразвуковые критерии поражения легких (общее количество сегментов, в которых были выявлены изменения)	Сроки проведения исследования (от момента выписки из стационара)		
	через 20 дней	через 60 дней	через 120 дней
Интерстициальные изменения	5	2	1
Зона консолидации	4	3	1
Неровная линия плевры	5	2	1
Свободная жидкость	до 100 мл	до 50 мл	0

Более наглядно динамика восстановления легочной ткани на ультразвуковых сканах

представлена на рисунке 1.

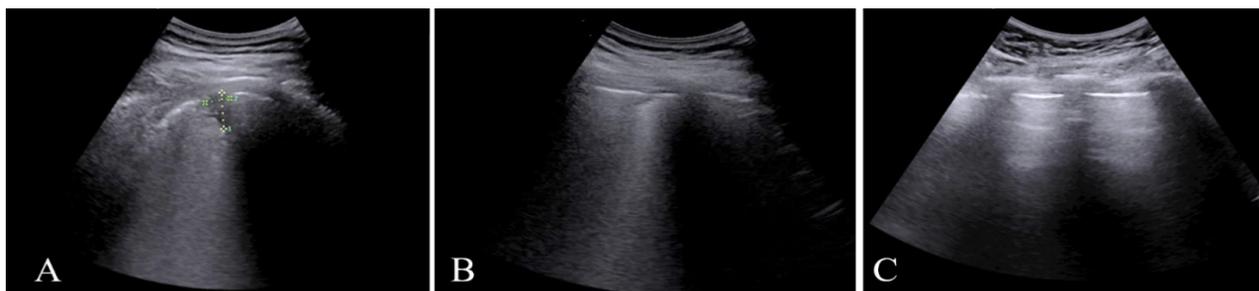


Рисунок 1. Ультразвуковое изображение восстановления легочной ткани:

- A — измененный участок легкого с зоной консолидации на 20-й день после выписки;
 B — измененный участок легкого с небольшой зоной консолидации на 2-й месяц после выписки;
 C — неизменный участок легкого без зоны консолидации на 4-й месяц после выписки

Figure 1. Ultrasound image of lung tissue repair:

- A — altered lung area with consolidation zone on day 20 after discharge;
 B — altered lung area with small consolidation zone on month 2 after discharge;
 C — unchanged lung area without consolidation zone on month 4 after discharge

Параллельно с оценкой инцидентности изменений ультразвукового паттерна проводилась и оценка изменений параметров функции внешнего дыхания (таблица 3).

Таблица 3. Показатели функции внешнего дыхания по данным динамического наблюдения реконвалесцентов с COVID-19

Table 3. indexes of external respiratory function according to dynamic observation of patients with COVID-19

Показатели функции внешнего дыхания*	Сроки проведения исследования		
	через 20 дней	через 60 дней	через 120 дней
ОФВ 1, % от должн. (м/ж)	65 ± 20,2/61 ± 17,8	69 ± 17,3/65 ± 15,6	83±9,2/79 ± 11,5
Индекс Тиффно в % (м/ж)	62 ± 11,4/68 ± 10,7	76 ± 12,2/82 ± 11,7	81 ± 12,3/87 ± 13,8
МОС 25, % от должн. (м/ж)	53 ± 19,2/49 ± 16,9	67 ± 16,4/69 ± 17,2	86 ± 11,5/89 ± 10,2
МОС 50, % от должн. (м/ж)	63 ± 18,7/67 ± 17,2	74 ± 14,8/82 ± 12,6	83 ± 9,8/93 ± 13,1
МОС 75, % от должн. (м/ж)	51 ± 23,5/49 ± 19,8	56 ± 18,4/67 ± 14,8	78 ± 11,8/86 ± 10,3
СОС 25-75, % от должн. (м/ж)	69 ± 20,4/76 ± 17,8	79 ± 17,2/85 ± 14,1	88 ± 13,2/96 ± 11,7
ЖЕЛ, % от должн. (м/ж)	68 ± 20,3/72 ± 21,8	79 ± 14,6/83 ± 16,8	97 ± 14,1/102 ± 16,2
ФЖЕЛ, % от должн. (м/ж)	73 ± 19,6/69 ± 22,4	88 ± 13,7/91 ± 14,1	97 ± 9,7/102 ± 13,4
ПОС выд., % от должн. (м/ж)	67 ± 21,5/71 ± 19,7	74 ± 17,2/84 ± 16,5	86 ± 12,3/95 ± 14,1
SpO ₂ (м/ж)	96 ± 9,2/97 ± 10,4	97 ± 8,5/98 ± 9,3	98 ± 7,2/99 ± 5,8
Д-3 (1 — норма, 2 — рестрикция, 3 — обструкция, 4 — смешанная)	4	2	1

* Статистически значимых различий между женщинами и мужчинами не выявлено ($p > 0,05$)

Методика применения ультразвукового метода для оценки изменений известна давно [2]. Однако сопоставление ее результатов с результатами оценки функции внешнего дыхания, полученными при помощи автономного запоминающего спирометра, насколько нам удалось выяснить, не проводилось.

Итак, при данных сопоставлениях обращает на себя внимание наличие параллелизма между изменениями параметров функции внешнего дыхания и изменениями ультразвукового паттерна в легких. И в этом нет ничего неожиданного, по-

скольку В-линии представляют собой артефакты, возникающие вследствие многократных эффектов реверберации на уровне субплевральных альвеол, а значит, их появление может быть симптомом патологических изменений в интерстициальной ткани легкого. Причем указанные изменения при COVID-19-ассоциированном поражении легких нередко сочетаются с утолщением стенок бронхов (по данным МСКТ в 27,5–61,4 % случаев) [7, 8, 9] с сопутствующим уменьшением их просвета, что вполне согласуется с данными спирометрии, представленными в таблице 3.

Таким образом, появление В-линий в количестве более трех в одном межреберье (при ширине более 5 мм!) может расцениваться как признак, ассоциированный с некоторыми признаками нарушения функции внешнего дыхания, выявляемыми при помощи спирометрии (данные, подтверждающие это, приведены в таблицах 2 и 3). А это, в свою очередь, позволяет проводить в динамике ориентировочную оценку состояния легких на основании количественной оценки (речь идет, прежде всего, о количестве В-линий) в определенных секторах у конкретных пациентов.

Приведенные нами результаты сопоставлений данных ультразвукового исследования и данных спирометрии являются предварительными и требуют дальнейшей проработки на большем количестве материала.

Заключение

Проведенные исследования дают основание сделать следующие выводы:

— ультразвуковое исследование легких в сочетании с оценкой функции внешнего дыхания позволяет проводить эффективный динамический контроль за изменениями в легких у пациентов, перенесших COVID-19, и минимизирует применение с этой же целью рентгеновских методов;

— параллелизм между ультразвуковой картиной и улучшением функции внешнего дыхания предполагает сочетанное применение спирометрии и ультразвуковых аппаратов карманного типа для ориентировочного контроля за состоянием легких не только в палатах интенсивной терапии, но и в амбулаторных условиях.

Список литературы

1. Никифоров ВВ. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Уч.-мет. пособие. Москва. 2020; 6-11.
2. Лакхин РЕ, Жирнова ЕА, Щеголев АВ, Йованичик О, Железняк ИС, и др. Ультразвук легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: сравнение с данными компьютерной томографии. Обсервационное проспективное клиническое исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;(2):82-93. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-82-93>
3. Строкова ЛА, Егоров ЕЮ. Опыт проведения ультразвукового исследования легких при внебольничной пневмонии COVID-19. Лучевая диагностика и терапия. 2020;11(2):99-106. DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-99-106>
4. Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Авдеев СН и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-COV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(2):21-29. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
5. Юрковский АМ, Бойко МА, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ, Стома ИО. COVID-19-ассоциированные изменения желу-

- дочно-кишечного тракта: сопоставление данных ультразвуковых и морфологических исследований: пилотное исследование. Лучевая диагностика и терапия. 2022;13(3):58-66. DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-3-58-66>
6. Попович ЮГ, Рахимова РЖ, Ахметжанова ДО. COVID-19 – новая инфекция XXI века [Электронный ресурс]. Наука и здравоохранение. 2020;4(22):15-23. [дата обращения 2022 февраль 08]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-novaya-infektsiya-xxi-veka>
 7. Motawea AM, Omar S, Yasir R. Imaging of COVID-19 simulators. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2021;52(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00379-9>
 8. Zhan J, Li H, Yu H, Liu X, Zeng X, et al. 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: CT manifestations and pattern of evolution in 110 patients in Jiangxi, China. *Eur Radiol.* 2021;31(2):1059-1068. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07201-0>
 9. Zhan J, Li H, Yu H, Liu X, Zeng X, et al. CT imaging of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis. *Eur Radiol.* 2021;31(4):1915-1922. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07300-y>

References

1. Nikiforov VV. New coronavirus infection (Covid-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Uch.-met. stipend. Moscow. 2020; 6-11. (In Russ.).
2. Lakhin RE. Lung ultrasound in patients with pneumonia caused by COVID-19: comparison with computed tomography data. Observational prospective clinical study. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov.* 2021;(2):82-93. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-82-93> (In Russ.).
3. Strokova LA, Egorov HER. The experience of conducting ultrasound examination of the lungs in community-acquired pneumonia COVID-19. *Radiation diagnostics and therapy.* 2020;11(2):99-106. DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-99-106> (In Russ.).
4. Glybochko PV, Fomin BB, Avdeev SN, et al. Clinical characteristics of 1007 patients with severe SARS-COV-2 pneumonia who needed respiratory support. *Clinical pharmacology and therapy.* 2020;29(2):21-29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
5. Yurkovskiy AM, Boyko MA, Nazarenko IV, Achinovich SL, Stoma IO. COVID-19-associated changes in the gastrointestinal tract: a comparison of ultrasound and morphological data: a pilot

- study. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2022;13(3):58-66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-3-58-66>
6. Popovich YG, Rakhimova RJ, Akhmetzhanov DO. COVID-19 is a new XXI century infection. *Science and healthcare* [Electronic resource]. 2020;4(22):15-23. [date of access 2022 February 08]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-novaya-infektsiya-xxi-veka> (In Russ.).
 7. Motawea AM, Omar S, Yasir R. Imaging of COVID-19 simulators. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2021;52(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00379-9>
 8. Zhan J, Li H, Yu H, Liu X, Zeng X, et al. 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: CT manifestations and pattern of evolution in 110 patients in Jiangxi, China. *Eur Radiol.* 2021;31(2):1059-1068. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07201-0>
 9. Zhan J, Li H, Yu H, Liu X, Zeng X, et al. CT imaging of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis. *Eur Radiol.* 2021;31(4):1915-1922. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07300-y>

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

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

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

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Iryna V. Nazarenko, PhD (Med), Dean of the Faculty of Medicine and Diagnostics, Ass. Professor of department of the radiology, Gomel State Medical University

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

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Alexei M. Yurkovskiy, PhD (Med), Ass. Professor, Head of department of the radiology, Gomel State Medical University

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

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Evgenii V. Voropaev, PhD (Med), Associate Professor, Vice-Rector in charge of scientific work, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding autor

Назаренко Ирина Вячеславовна

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Iryna V. Nazarenko

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 14.11.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 21.11.2022

Принята к публикации / Revised 24.11.2022

УДК 612.392.61:[612.438:577.121]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-12>



Роль глутамата в энергетическом метаболизме тимуса

И. А. Никитина

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести анализ энергетической роли глутамата в тимоцитах и тканях тимуса на разных этапах его возрастной инволюции.

Материалы и методы. Исследования проведены на белых крысах-самцах. Состояние энергетического обмена определяли по скорости потребления кислорода тканями тимуса и тимоцитами с использованием полярографического метода.

Результаты. Установлено, что в тканях тимуса 4-, 5- и 6-месячных крыс скорость потребления кислорода постоянна и значимо не изменяется в ответ на введение глутамата. Тимоциты — иммунокомпетентные клетки тимуса животных 3- и 8-месячного возраста, несмотря на сходные уровни потребления кислорода на эндогенных субстратах, по-разному реагируют на действие глутамата. В тимоцитах 3-месячных животных действие глутамата оказывает более выраженный стимулирующий эффект на биоэнергетические процессы по сравнению с 8-месячными. Есть основание полагать, что снижение эффективности действия глутамата по мере взросления животных обусловлено процессами возрастной инволюции тимуса.

Заключение. Глутамат стимулирует аэробное дыхание в тимоцитах 3- и 8-месячных животных, при этом величина стимулирующего эффекта в тимоцитах более молодых животных выше. Одновременно с этим глутамат не вызывает значимых изменений скорости потребления кислорода в тканях тимуса 4-, 5- и 6-месячных животных.

Ключевые слова: тимус, тканевое дыхание, тимоциты, глутамат, амитал, инволюция тимуса, кислород, полярографический метод

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Никитина ИА. Роль глутамата в энергетическом метаболизме тимуса. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):87–94. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-12>

Role of glutamate in thymic energy metabolism

Irina A. Nikitina

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the energetic role of glutamate in thymocytes and tissues of the thymus at different stages of its age-related involution.

Materials and methods. The studies were performed on white male rats. The state of energy metabolism was determined by the rate of oxygen consumption by thymus tissues and thymocytes using a polarographic method.

Results. It was found that in the thymus tissues of 4, 5 and 6-month-old rats the rate of oxygen consumption is constant and does not significantly change in response to glutamate administration. Thymocytes - the immunocompetent thymus cells of 3- and 8-month-old animals, despite similar levels of oxygen consumption on endogenous substrates, respond differently to glutamate action. In thymocytes of 3-month-old animals, the action of glutamate has a more pronounced stimulating effect on bioenergetic processes compared to 8-month-old animals. There is a reason to believe that the decrease in the efficiency of glutamate action as the animals grow older is caused by the processes of age-related involution of the thymus

Conclusion. Glutamate stimulates aerobic respiration in the thymocytes of 3- and 8-month-old animals, with a greater stimulating effect in the thymocytes of younger animals. At the same time, glutamate does not cause significant changes in the rate of oxygen consumption in the thymus tissues of 4-, 5-, and 6-month-old animals.

Keywords: thymus, tissue respiration, thymocytes, glutamate, amytal, thymus involution, oxygen, polarographic method

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. This study was conducted without sponsorship.

For citation: Nikitina IA. Role of glutamate in thymic energy metabolism. Health and Ecology Issues. 2022;19(4):85–92. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-12>

Введение

Глутамат (соль глутаминовой кислоты) — известный усилитель вкуса, способный вызывать посредством активации вкусовых рецепторов и системы вторичных посредников, в первую очередь Ca^{2+} , ощущение вкуса «умами», признанного на сегодняшний день пятым вкусовым ощущением [1]. В связи с этим уже не одно десятилетие продолжается использование соли глутаминовой кислоты в качестве пищевой добавки и столько же — дискуссия о безопасности этого соединения [2]. Основное беспокойство вызывала возможность повышения уровня глутамата в тканях мозга и нарушение функциональной активности нейронов вследствие того, что глутаминовая кислота является одним из основных возбуждающих нейротрансмиттеров в центральной нервной системе. Однако недавние исследования свидетельствуют о незначительном и непродолжительном по времени росте концентрации в крови уровня глутаминовой кислоты в ответ на повышенное ее поступление с пищей и, как результат, низкой вероятности токсического действия на ткани мозга [3–6].

С другой стороны, глутаминовая кислота является одной из наиболее распространенных аминокислот в организме человека и вместе с аланином они составляют более 60 % от их общего количества [7, 8]. Помимо синтеза белка глутаминовая кислота участвует во многих других метаболических процессах во всех органах и тканях: связывает метаболизм белков и углеводов через цикл трикарбоновых кислот, участвует в синтезе нуклеотидов, метаболизме аммиака, служит донором азота для процессов синтеза заменимых аминокислот и т. д. Кроме этого, надо отметить важную роль глутаминовой кислоты в энергетическом обмене некоторых тканей. Окисляясь в цикле Кребса, продукт окислительного дезаминирования глутамата участвует в синтезе АТФ за счет митохондриального окисления [9].

Степень вовлечения глутаминовой кислоты в энергетический метаболизм во многом обусловлена активностью систем ее транспорта в клетку [10, 11] и активностью митохондриальной глутаматдегидрогеназы (ГДГ) [12]. В зависимости от изоформы ГДГ (GLUD_1 и GLUD_2) предпочтительное направление катализируемой этим ферментом реакции может быть направлено как в сторону окислительного дезаминирования, так и восстановительного аминирования [12]. В первом случае метаболизм связан с митохондриальным окислением и получением энергии, а во втором — с синтезом аминокислот и с процессом выведения аммиака. Таким образом, в разных тканях вклад глутаминовой кислоты в энергетический обмен клеток может отличаться. К настоящему времени

опубликован ряд работ, описывающих активное использование аминокислот, в том числе глутаминовой, в энергетических процессах в клетках печени [13], кишечника [14], нейронов и миоцитов сердца, особенно в условиях ишемии [15]. Переход на альтернативные источники энергии в условиях дефицита кислорода способствует увеличению выживаемости клеток [15].

Также показано, что глутаминовая кислота оказывает положительное влияние на клеточный иммунитет [8], повышает метаболическую активность некоторых клеточных линий [16], проявляет цитопротекторные и антиоксидантные свойства в условиях окислительного стресса [8, 17] и способствует восстановлению общего клеточного гомеостаза [9]. Все это позволяет рассматривать глутаминовую кислоту в качестве важного метаболического субстрата [15].

Тимус обеспечивает формирование клеточного иммунитета. По мере взросления организма он подвергается дегенеративным процессам, результатом которых является снижение активности периферического звена иммунной системы. Возрастная инволюция тимуса сопровождается морфологическими изменениями, связанными, в первую очередь, с увеличением доли соединительной ткани [18]. Усиление энергетического обмена в секреторных тимусных эпителиальных клетках может оказать положительное влияние на процессы формирования тимоцитов, а значит, и на все звено периферической иммунной системы.

Значение глутаминовой кислоты в энергетическом обмене различных органов и тканей как в норме, так и при возникновении нарушений исследовано не в полной мере. Поэтому представляет определенный интерес экспериментальный анализ роли данного метаболита в процессах окислительного фосфорилирования в тканях тимуса на фоне инволюции этого органа.

Цель исследования

Провести анализ энергетической роли глутамата в тимоцитах и тканях тимуса на разных этапах его возрастной инволюции.

Материалы и методы

Исследования проведены на белых крысах-самцах. Контрольные и экспериментальные животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе. В эксперименте использовали белых беспородных крыс-самцов следующих возрастов: 3, 4, 5, 6 и 8 месяцев, по 6–7 особей (n) каждого возраста. Периоду полового созревания и максимального развития тимуса соответствует 3-месячный возраст. С этого возраста начинают развиваться первые морфологические изменения, сопровождающие

процессы возрастной инволюции тимуса [18]. Животные старших возрастных групп характеризуются наличием возрастных изменений различной степени выраженности [18]. При проведении экспериментальных исследований были учтены все требования Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2012).

Состояние энергетического обмена определяли по скорости потребления кислорода тканями тимуса и тимоцитами, регистрируемой полярографическим методом [19]. Исследуемые образцы помещали в полярографическую ячейку объемом 2 см³ для тканевых и 1 см³ для клеточных препаратов. Определение концентрации кислорода в системах проводилось с использованием закрытого платинового электрода Кларка и установки Record 4 (ИТЭБ РАН, Пущино, Россия) и выражалось в нмоль O₂/мин на 1 мг белка исследуемой ткани или нмоль O₂ за 1 мин на 10⁷ клеток. Чувствительность метода позволяет определять концентрацию кислорода до 1 нМ/л. Для интерпретации полученных данных руководствовались рекомендациями [20, 21]. Количество повторностей измерений (n) составляло 1–3 на каждое животное.

Ткани тимуса для исследований получали путем механической пермеабилзации тимуса в среде Хэнкса в течение первых 30 мин после тимэктомии [22]. Пермеабилзацию проводили с целью беспрепятственного доступа глутамата к клеточным структурам.

Выделение тимоцитов также проводилось в среде Хэнкса. Тимус фрагментировали пинцетом на мелкие кусочки, которые суспендировали и фильтровали через двойной слой марли. Полученный фильтрат концентрировали путем центрифугирования в течение 5 мин при 1000 об/мин, что давало возможность вносить в ячейку определенное число тимоцитов: в пределах 1–5 × 10⁷. Для расчета количества клеток использовали камеру Горяева.

Полярографические исследования тимоцитов сопровождалась предварительной химической пермеабилзацией клеточных мембран 0,005-процентным раствором дигитонина [20]. К суспензии тимоцитов добавляли 2 мМ дигитонина и инкубировали в течение 3 минут. Данный способ подготовки к исследованиям позволяет глутамату свободно поступать в клетки, что дает возможность получить достоверную оценку *in situ* энергетического состояния системы тканевого дыхания тимоцитов [23].

Скорость поглощения кислорода тканевыми препаратами оценивали на эндогенных субстратах (V_{энд}) и при добавлении в полярографи-

ческую ячейку 10 мМ глутамата натрия (V_{глу}). Определение белка в тканях тимуса проводили биуретовым методом [24].

Скорость поглощения кислорода клеточными препаратами оценивали на эндогенных субстратах и при добавлении в полярографическую ячейку 5 мМ глутамата натрия. Наряду с этим оценивали параметры тканевого дыхания при ингибировании первого комплекса дыхательной цепи 5 мМ амитала натрия (V_{ам}) и при действии 50 мкМ физиологического стимулятора системы тканевого дыхания — АДФ (ВАДФ).

Для оценки относительного вклада митохондриального дыхания в суммарное потребление кислорода тимоцитами использовали ингибитор четвертого комплекса дыхательной цепи — азид натрия [20, 25]. Титриметрическим методом одномолярный раствор азидата натрия вносили в ячейку, добиваясь максимального снижения скорости потребления кислорода. Обычно требовалось добавить в ячейку 4–5 порций азидата натрия по 3 мкл для достижения максимального эффекта [26]. Величина митохондриального дыхания определялась как разница между V_{энд} и азидрезистентным дыханием.

Для более полной характеристики состояния энергетического обмена рассчитывали относительную величину — коэффициент стимулирующего действия (СД) глутаминовой кислоты:

$$СД_{глу} = V_{глу}/V_{энд}$$

Полученные данные после проверки на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия хи-квадрат Пирсона представлены медианой и границами верхнего и нижнего квартилей. Сравнение разных выборок проводили с помощью критерия Манна — Уитни (для независимых переменных) и критерия Вилкоксона (для зависимых). Различия признавались статистически значимым при $p < 0,05$. Для выявления статистически значимого различия в выборочных характеристиках параметров дыхания в тканях тимуса животных 4-, 5- и 6-месячного возраста использовали тест ANOVA Краскела — Уоллиса. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета «Statistica» 6.0 и электронных таблиц Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показывают (рисунки 1), что ткани тимуса интактных половозрелых крыс характеризуются относительно высоким уровнем тканевого дыхания, превышающем более чем в два раза показатели миокарда (2,45 (1,97–3,22) нмоль O₂/мин на 1 мг белка), и сопоставимым со скоростью поглощения кислорода печенью — 6,66 (5,54–7,61) нмоль O₂/мин на 1 мг белка [27]. Скорость потребления кислорода,

отражающая уровень аэробного обмена, зависит от многих факторов: наличия эндогенных субстратов в клетках, активности электрон-транспортной цепи, уровня энергопотребления ткани и т. д. Высокий уровень энергетического метаболизма в ткани тимуса необходим для поддержания активно протекающих здесь процессов

пролиферации, роста, дифференцировки и созревания клеток иммунной системы. Несмотря на значительные возрастные морфофункциональные изменения в тимусе [28], не выявлено изменений в уровне тканевого дыхания в этом органе у животных 4-, 5- и 6-месячного возраста (тест Kruskal - Wallis ANOVA; $p > 0,05$).

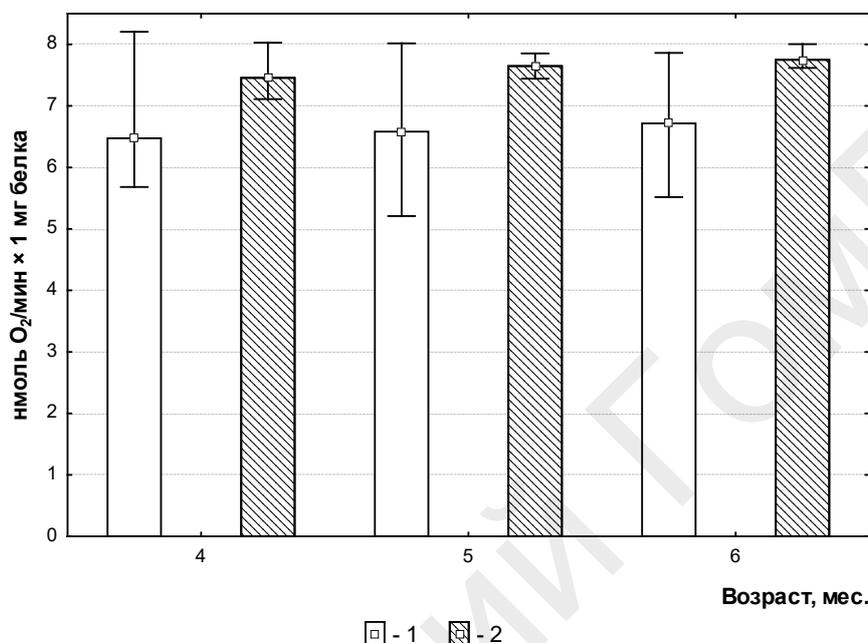


Рисунок 1. Параметры тканевого дыхания тимуса крыс разных возрастных групп:

1 — скорость дыхания на эндогенных субстратах ($n = 6, m = 3$);

2 — скорость дыхания в присутствии глутамата ($n = 6, m = 1$)

Figure 1. Parameters of tissue respiration of thymus tissues in rats of different age groups

1 — the rate of endogenous substrate oxidation ($n = 6, m = 3$)

2 — the rate of oxidation after glutamate addition ($n = 6, m = 3$)

Примечание. Данные приведены в формате: медиана (нижний квартиль – верхний квартиль)

Введение в среду инкубации тканей тимуса глутамата натрия, субстрата первого комплекса дыхательной цепи не вызывает значимых изменений в уровне потребления кислорода (критерий Манна — Уитни; $p > 0,05$). Одновременно с этим необходимо отметить некоторое увеличение медианных значений скорости дыхания при введении в систему глутамата в сравнении с дыханием на эндогенных субстратах. Обращает на себя внимание практически одинаковый уровень верхнего квартиля этих показателей, что указывает на отсутствие значимых изменений не только медианы уровня потребления кислорода, но и статистического распределения в целом. Наблюдаемое явление можно объяснить тем, что первый комплекс дыхательной цепи в данном структурно-функциональном состоянии при использовании эндогенных субстратов функционирует с максимальной активностью. Исследова-

ния Brodsky V. Y. и др. [29] указывают на способность глутамата стимулировать энергозатратные процессы в клетках некоторых тканей стареющих животных, а значит активировать энергетический обмен. В наших экспериментах уровень потребления кислорода в тканях тимуса животных 4-, 5- и 6-месячного возраста в ответ на действия глутамата натрия существенно не изменялся.

Для более детального анализа энергетического метаболизма тимуса и возможного влияния на него глутаминовой кислоты был отдельно проанализирован уровень потребления кислорода непосредственно тимоцитами в различных режимах функционирования электрон-транспортной цепи. Для анализа использовали животных двух возрастных групп: ювенильные (3 месяца) и молодые (8 месяцев).

На предварительных этапах анализа энергетического метаболизма тимоцитов была про-

ведена оценка резистентной к действию азида скорости потребления кислорода. Введение азида, полностью ингибирующего работу митохондриальной дыхательной цепи, показывает потребление кислорода в других метаболических путях. В условиях характерного для тимоцитов низкоактивного микросомального окисления [30] потребляемый ими в присутствии азида кислород включается преимущественно в перекисные процессы. Для тимоцитов 3- и 8-месячных животных интенсивность азидрезистентного дыхания значимо не отличалась и не превышала 30 % от полного потребления кислорода. В дальнейшем анализе митохондриальное потребление кислорода (азидчувствительное дыхание) оценивалось по разности между общим и азидрезистентным дыханием.

Скорость митохондриального потребления кислорода на эндогенных субстратах тимоцитами 3- и 8-месячных животных (таблица 1) не имеет статистически значимых различий (Kruskal - Wallis ANOVA; $p > 0,05$), как и в случае с тканями тимуса животных разного возраста. Добавление в среду инкубации глутамата значимо повышает скорость потребления кислорода митохондриями тимоцитов животных обеих возрастных групп. При этом скорость потребления кислорода тимоцитами животных 3-месячного возраста увеличивается в 1,5 раза в сравнении с дыханием на эндогенных субстратах, а аналогичное повышение $V_{\text{глу}}$ у 8-месячных крыс не столь выражено.

Таблица 1. Скорость потребления кислорода тимоцитами животных разного возраста (нмоль O_2 /мин $\times 10^7$ клеток)

Table 1. The rate of oxygen consumption by thymocytes of animals of different ages (nmol O_2 /min $\times 10^7$ cells)

Возраст, месяцев	$V_{\text{энд}}$	$V_{\text{глу}}$	$V_{\text{АДФ}}$	$V_{\text{ам}}$
3-месячные	<u>5.8</u> (4,97–7,11)	<u>8.93^{+,*}</u> (7,43–12,59)	10,07 ⁺ (9,71–10,94)	5,1 [*] (3,45–8,20)
8-месячные	<u>5.7</u> (4,56–6,65)	<u>5.9[*]</u> (5,38–7,27)	<u>7.2</u> (6,66–7,63)	<u>4.1[×]</u> (3,54–4,58)
N \times m	7 \times 2	7 \times 1	7 \times 1	7 \times 1

+ Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим параметром другой возрастной группы ($p < 0,05$; критерий Манна — Уитни).

* Различия статистически значимы в сравнении со скоростью дыхания на эндогенных субстратах ($p < 0,05$; критерий Вилкоксона).

× Различия статистически значимы в сравнении со скоростью дыхания, стимулированного АДФ ($p < 0,05$; критерий Вилкоксона)

Для понимания причин данных различий в поведении системы митохондриального окисления проанализировано дальнейшее изменение скорости потребления кислорода тимоцитами животных разного возраста в присутствии повышенной концентрации АДФ. В этом случае незначительное увеличение скорости потребления кислорода тимоцитами 3- и 8-месячных животных указывает на максимальную активность дыхательной цепи после добавления глутамата и невозможности усилить потребление кислорода даже в ответ на действие АДФ, являющегося физиологическим стимулятором системы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Надо отметить, что, несмотря на отсутствие значимого ответа системы тканевого дыхания в ответ на введение АДФ, уровень потребления кислорода в тимоцитах 3-месячных животных остается достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем в тимоцитах животных 8-ме-

сячного возраста. Это позволяет предположить наличие повышенных резервных возможностей дыхательной цепи митохондрий тимоцитов у более молодых животных.

Введение в систему амитала натрия — ингибитора первого комплекса дыхательной цепи — снижает скорость потребления кислорода тимоцитами животных ювенильного возраста приблизительно на 50 %, что указывает на значительный вклад NAD-зависимого окисления в биоэнергетические процессы. Действие амитала натрия на систему тканевого дыхания тимоцитов молодых животных приводит к менее выраженному снижению скорости потребления кислорода: порядка 40 %. Уровень снижения скорости потребления кислорода в присутствии амитала указывает на интенсивность работы первого комплекса дыхательной цепи и на его вклад в систему тканевого дыхания. Полученные нами экспериментальные данные указывают на

снижение роли первого комплекса в работе дыхательной цепи тимоцитов с возрастом. Этим можно объяснить менее выраженный рост V_{глу} тимоцитов 8-месячных крыс в сравнении с более значительным ростом аналогичного показателя у 3-месячных. Таким образом, несмотря на относительное сходство в уровнях потребления кислорода на эндогенных субстратах тимоцитами животных разного возраста, уровень стимулирующего действия глутамата обусловлен, по-видимому, возрастным снижением активности первого комплекса дыхательной цепи.

Для более полного анализа действия глутамата на ткани тимуса и тимоциты животных разного возраста были рассчитаны коэффициенты

стимулирующего действия этого метаболита. Оценки, приведенные в таблице 2, позволяют корректно сравнить стимулирующий эффект глутамата как на ткани тимуса, так и на тимоциты. Проведенный анализ показал, что глутаминовая кислота оказывает незначительное стимулирующее действие на аэробный энергетический обмен тканей тимуса в целом и тимоцитов 8-месячных крыс. Коэффициенты стимулирующего действия глутамата на ткани тимуса составляют 1,2 для всех возрастных групп (таблица 2). Стимулирующее действие глутамата на тимоциты 8-месячных крыс сопоставимо с действием этого вещества на дыхание тканей тимуса животных 4-, 5- и 6-месячного возраста.

Таблица 2. Коэффициенты стимулирующего действия глутаминовой кислоты на тканевое дыхание тимуса и тимоцитов крыс разного возраста

Table 2. Coefficients of stimulation factor of glutamic acid on tissue respiration of the thymus and thymocytes in rats of different ages

Объект	Тимоциты		Тимус		
	3	8	4	5	6
Возраст, мес.	3	8	4	5	6
СД _{глу}	1,5 (1,4–1,6)	1,1 (1,06–1,11)**	1,2 (1,1–1,2)	1,2 (1,1–1,2)	1,2 (1,1–1,2)
N × m	7 × 1	7 × 1	6 × 1	6 × 1	6 × 1

** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим параметром другой возрастной группы ($p = 0,001$; критерий Манна — Уитни)

Наиболее высокий стимулирующий эффект глутамата натрия на потребление кислорода тимоцитами выявлен у животных 3-месячного возраста. Коэффициент стимулирующего действия при этом значимо выше аналогичных показателей у 8-месячных крыс. Данное явление, как уже отмечалось выше, обусловлено как более высокой активностью первого комплекса, так и суммарными резервными возможностями всей дыхательной цепи в тимоцитах более молодых животных. По-видимому, возрастная инволюция тимуса приводит к угнетению активности системы тканевого дыхания тимоцитов в целом и первого комплекса дыхательной цепи в частности, что проявляется и в снижении стимулирующего действия глутамата.

Заключение

Экспериментально показано, что скорость потребления кислорода на эндогенных субстратах как в тканях тимуса крыс, так и в иммунокомпетентных клетках — тимоцитах — в возрастном диапазоне 3–8 месяцев не претерпевает существенных изменений.

Глутамат натрия не вызывает значимых изменений скорости потребления кислорода тканями тимуса 4-, 5- и 6-месячных животных.

Тимоциты 3-месячных животных отвечают на введение в среду глутамата натрия полуторакратным увеличением уровня аэробного дыхания, тогда как у 8-месячных животных подобное явление не наблюдается, что можно объяснить процессами возрастной инволюции тимуса, приводящей к перестройке системы тканевого дыхания.

Список литературы

1. Kinnamon SC. Umami taste transduction mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):753S-755S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462K>
2. Hermanussen M, García AP, Sunder M, Voigt M, Salazar V, Tresguerres JaF. Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(1):25-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602263>
3. Plaitakis A, Kalef-Ezra E, Kotzamani D, Zaganas I, Spanaki C. The glutamate dehydrogenase pathway and its roles in cell and tissue biology in health and disease. *Biology (Basel).* 2017;6(1):E11. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology6010011>
4. Tsai PJ, Huang PC. Circadian variations in plasma and erythrocyte glutamate concentrations in adult men consuming a diet with and without added monosodium glutamate. *J Nutr.* 2000;130(4S Suppl):1002S-1004S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1002S>

5. Tomé D. The Roles of dietary glutamate in the intestine. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(Suppl 5):15-20. DOI: <https://doi.org/10.1159/000494777>
6. Loï C, Cynober L. Glutamate: a safe nutrient, not just a simple additive. *Ann Nutr Metab.* 2022;78(3):133-146. DOI: <https://doi.org/10.1159/000522482>
7. Krishnamurthy RV, Suryawanshi YR, Essani K. Nitrogen isotopes provide clues to amino acid metabolism in human colorectal cancer cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):2562. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02793-y>
8. Салига Н. Дія L-глутамінової кислоти та піридоксину на імунологічні й гематологічні показники за дії епінефрин-індукованого стресу в щурів. *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки.* 2019;3(387):131-136. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0784-6>
9. Piccirillo S, Castaldo P, Macri ML, Amoroso S, Magi S. Glutamate as a potential "survival factor" in an in vitro model of neuronal hypoxia/reoxygenation injury: leading role of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Cell Death Dis.* 2018;9(7):731. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0784-6>
10. Dall'Asta V, Gazzola GC, Franchi-Gazzola R, Bussolati O, Longo N, Guidotti GG. Pathways of L-Glutamic acid transport in cultured human fibroblasts. *J Biol Chem.* 1983;258(10):6371-6379. [дата обращения 2022 июль 06]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6133863>
11. Magi S, Piccirillo S, Amoroso S. The dual face of glutamate: from a neurotoxin to a potential survival factor-metabolic implications in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(8):1473-1488. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-3002-x>
12. Treberg JR, Banh S, Pandey U, Weihrach D. Intertissue differences for the role of glutamate dehydrogenase in metabolism. *Neurochem res.* 2014;39(3):516-526. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-013-0998-z>
13. Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT. Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. *Physiol Rev.* 1992;72(2):419-448. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.2.419>
14. Burrin DG, Janeczko MJ, Stoll B. Emerging Aspects of Dietary Glutamate metabolism in the developing gut. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(Suppl 1):368-371. DOI: <https://doi.org/10.6133/APJCN.2008.17.S1.92>
15. Piccirillo S, Magi S, Castaldo P, Preziuso A, Lariccia V, Amoroso S. NCX and EAAT transporters in ischemia: At the crossroad between glutamate metabolism and cell survival. *Cell Calcium.* 2020;86:102160. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2020.102160>
16. Griffiths JB. The Effects of adapting human diploid cells to grow in glutamic acid media on cell morphology, growth and metabolism. *J Cell Sci.* 1973;12(2):617-629. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.12.2.617>
17. King N, McGivan JD, Griffiths EJ, Halestrap AP, Sulaiman MS. Glutamate loading protects freshly isolated and perfused adult cardiomyocytes against intracellular ROS generation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2003;35(8):975-984. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(03\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(03)00182-2)
18. Brelinska R, Malendowicz LK, Malinska A, Kowalska K. Characteristics of age-related changes in rat thymus: morphometric analysis and epithelial cell network in various thymic compartments. *Biogerontology.* 2008;9(2):93-108. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-007-9117-3>
19. Lewis MT, Levitsky Y, Bazil JN, Wiseman RW. Measuring mitochondrial function: from organelle to organism. *Methods Mol Biol.* 2022;2497:141-172. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2309-1_10
20. Gnaiger E. Mitochondrial pathways and respiratory control: An Introduction to OXPHOS Analysis. 5th Ed. Bioenergetics Communications; 2020. DOI: <https://doi.org/10.26124/bec:2020-0002>
21. Brown GC. Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. *Biochem J.* 1992;284(Pt 1):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2840001>
22. Клаус Д, ред. Лимфоциты: методы. Пер с англ. Москва: Мир; 1990.
23. Wenchich L, Drahota Z, Honzík T, Hansíková H, Tesarová M, Zeman J, et al. Polarographic evaluation of mitochondrial enzymes activity in isolated mitochondria and in permeabilized human muscle cells with inherited mitochondrial defects. *Physiol Res.* 2003;52(6):781-788. [дата обращения 2022 июль 06]. Режим доступа: http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/52/52_781.pdf
24. Кочетков ГА. Практическое руководство по энзимологии. 2-е изд, доп и перераб. Москва: Высшая школа; 1980.
25. Pon LA. Mitochondria. 2nd ed, add. and revised. Santa Barbara. Univ. of California: Elsevier; 2006.
26. Brown GC. Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. *Biochem J.* 1992;284(Pt 1):1-13. [дата обращения 2022 июль 06]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1132689/?page=1>
27. Сергеенко СМ, Коваль АН, Жадейко РР, Никитина ИА, Грицук АИ. Тканевое дыхание миокарда, печени и тимуса белых крыс после внешнего облучения в дозе 1 Гр. В: Сб. науч. ст. Росс. науч. конф. с международным участием «Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии»; 2011 19-20 мая; СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011;141. [дата обращения 2022 июль 06]. Режим доступа: https://rep.polesu.by/bitstream/123456789/25837/1/Otsrochennyye_jeffekty.pdf
28. Демьяненко СВ, Чистякова ВА, Водопьянов АС, Брень АБ. Возрастные изменения тимусзависимого звена иммунной системы. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2012;(1):17-29. [дата обращения 2022 июль 06]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnyye-izmeneniya-timuszavisimogo-zvena-immunnoy-sistemy>
29. Brodsky VY, Malchenko LA, Butorina, NN, Lazarev Konchenko DS, Zvezdina ND, Dubovaya TK. Glutamic acid as enhancer of protein synthesis kinetics in hepatocytes from old rats. *Biochemistry (Mosc).* 2017;82(8):957-961. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297917080119>
30. Estonius M, Forsberg L, Danielsson O, Weinander R, Kelner MJ, Morgenstern R. Distribution of microsomal glutathione transferase 1 in mammalian tissues. *Eur J Biochem.* 1999;260(2):409-413. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00165.x>

References

1. Kinnamon SC. Umami taste transduction mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):753S-755S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462K>
2. Hermanussen M, García AP, Sunder M, Voigt M, Salazar V, Tresguerres JaF. Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(1):25-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602263>
3. Plaitakis A, Kalef-Ezra E, Kotzamani D, Zaganas I, Spanaki C. The glutamate dehydrogenase pathway and its roles in cell and tissue biology in health and disease. *Biology (Basel).* 2017;6(1):E11. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology6010011>
4. Tsai PJ, Huang PC. Circadian variations in plasma and erythrocyte glutamate concentrations in adult men consuming a diet with and without added monosodium glutamate. *J Nutr.* 2000;130(4S Suppl):1002S-1004S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1002S>
5. Tomé D. The Roles of dietary glutamate in the intestine. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(Suppl 5):15-20. DOI: <https://doi.org/10.1159/000494777>
6. Loï C, Cynober L. Glutamate: a safe nutrient, not just a simple additive. *Ann Nutr Metab.* 2022;78(3):133-146. DOI: <https://doi.org/10.1159/000522482>

7. Krishnamurthy RV, Suryawanshi YR, Essani K. Nitrogen isotopes provide clues to amino acid metabolism in human colorectal cancer cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):2562. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02793-y>
8. Salyha, N. Effect of L-glutamic acid and pyridoxine on immunological and hematological parameters under the action of epinephrine- induced stress in rats. Lesya Ukrainka Eastern European National University Scientific Bulletin. Series: *Biological Sciences*. 2019;387(3):131-136. (In Ukr.) DOI: <https://doi.org/10.29038/2617-4723-2019-387-131-136>
9. Piccirillo S, Castaldo P, Macrì ML, Amoroso S, Magi S. Glutamate as a potential "survival factor" in an in vitro model of neuronal hypoxia/reoxygenation injury: leading role of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Cell Death Dis*. 2018;9(7):731. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0784-6>
10. Dall'Asta V, Gazzola GC, Franchi-Gazzola R, Bussolati O, Longo N, Guidotti GG. Pathways of L-Glutamic acid transport in cultured human fibroblasts. *J Biol Chem*. 1983;258(10):6371-6379. [date of access 2022 July 06]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6133863>
11. Magi S, Piccirillo S, Amoroso S. The dual face of glutamate: from a neurotoxin to a potential survival factor-metabolic implications in health and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(8):1473-1488. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-3002-x>
12. Treberg JR, Banh S, Pandey U, Weihrauch D. Intertissue differences for the role of glutamate dehydrogenase in metabolism. *Neurochem Res*. 2014;39(3):516-526. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-013-0998-z>
13. Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT. Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. *Physiol Rev*. 1992;72 (2):419-448. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.2.419>
14. Burrin DG, Janeczko MJ, Stoll B. Emerging aspects of dietary glutamate metabolism in the developing gut. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(Suppl 1):368-371. DOI: <https://doi.org/10.6133/APJCN.2008.17.S1.92>
15. Piccirillo S, Magi S, Castaldo P, Prezioso A, Lariccia V, Amoroso S. NCX and EAAT transporters in ischemia: At the crossroad between glutamate metabolism and cell survival. *Cell Calcium*. 2020;86:102160. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2020.102160>
16. Griffiths JB. The Effects of adapting human diploid cells to grow in glutamic acid media on cell morphology, growth and metabolism. *J Cell Sci*. 1973;12(2):617-629. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.12.2.617>
17. King N, McGivan JD, Griffiths EJ, Halestrap AP, Suleiman MS. Glutamate loading protects freshly isolated and perfused adult cardiomyocytes against intracellular ROS generation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2003;35(8):975-984. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(03\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(03)00182-2)
18. Brelinska R, Malendowicz LK, Malinska A, Kowalska K. Characteristics of age-related changes in rat thymus: morphometric analysis and epithelial cell network in various thymic compartments. *Biogerontology*. 2008;9(2):93-108. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-007-9117-3>
19. Lewis MT, Levitsky Y, Bazil JN, Wiseman RW. Measuring mitochondrial function: from organelle to organism. *Methods Mol Biol*. 2022;2497:141-172. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2309-1_10
20. Gnaiger E. Mitochondrial pathways and respiratory control: An Introduction to OXPHOS Analysis. 5th Ed. Bioenergetics Communications; 2020. DOI: <https://doi.org/10.26124/bec:2020-0002>
21. Brown GC. Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. *Biochem J*. 1992;284(Pt 1):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2840001>
22. Klaus D, ed. Limfocity: metody. Ttranslated from English. Moskov; 1990. (In Russ.)
23. Wenchich L, Drahota Z, Honzík T, Hansíková H, Tesarová M, Zeman J, et al. Polarographic evaluation of mitochondrial enzymes activity in isolated mitochondria and in permeabilized human muscle cells with inherited mitochondrial defects. *Physiol Res*. 2003;52(6):781-788. [date of access 2022 July 06]. Available from: http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/52/52_781.pdf
24. Kochetkov GA. Prakticheskoe rukovodstvo po jenzimologii. 2-e izd. dop. i pererab. Moskov; 1980. (In Russ.)
25. Pon LA. Mitochondria. 2nd ed., add. and revised. Santa Barbara. Univ. of California: Elsevier; 2006.
26. Brown GC. Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. *Biochem J*. 1992;284(Pt 1):1-13. [date of access 2022 July 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1132689/?page=1>
27. Sergeenko SM, Koval' AN, Zhadejko RR, Nikitina IA, Gricuk AN. Tkanevoe dyhanie miokarda, pecheni i timusa belyh krys posle vneshnego obluhenija v doze 1 Gr. V: Sb. nauch. st. Ross. nauch. konf. s mezhdunarodnym uchastiem «aktual'nye problemy toksikologii i radiobiologii»; 2011 19-20 maja; SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant»; 2011; 141. [date of access 2022 July 06]. Available from: https://rep.polessu.by/bitstream/123456789/25837/1/Otsrochennyye_jeffekty.pdf (In Russ.)
28. Dem'janenko SV, Chistjakova VA, Vodop'janova AS, Bren' AB Age Changes Thymus-Dependent Part of Immune System. *Zhurnal fundamental'noj medicyny i biologii*. 2012;(1):17-29. [date of access 2022 July 06]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnye-izmeneniya-timuszavisimogo-zvena-immunnyy-sistemy> (In Russ.)
29. Brodsky VY, Malchenko LA, Butorina NN, Lazarev (Konchenko) DS, Zvezdina ND, Dubovaya TK. Glutamic acid as enhancer of protein synthesis kinetics in hepatocytes from old rats. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(8):957-961. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297917080119>
30. Estonius M, Forsberg L, Danielsson O, Weinander R, Keiner MJ, Morgenstern R. Distribution of microsomal glutathione transferase 1 in mammalian tissues. *Eur J Biochem*. 1999;260(2):409-413. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00165.x>

Информация об авторе / Information about the author

Никитина Ирина Александровна, к.б.н., заведующий кафедрой биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5871-440X>
e-mail: nikitina@gmail.com

Irina A. Nikitina, Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5871-440X>
e-mail: nikitina@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Никитина Ирина Александровна
e-mail: nikitina@gmail.com

Nikitina Irina Alexandrovna
e-mail: nikitina@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 09.07.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 27.07.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Заживление раны при имплантации хрящевого аутографта и аллографта (экспериментальное исследование)

С. А. Иванов¹, Д. А. Зиновкин¹, О. Г. Хоров², В. В. Похожай¹, В. С. Иванов¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Сравнить заживление раны при имплантации свежесзамороженного хрящевого аллографта и хрящевого аутографта в ткани кожного лоскута.

Материалы и методы. Исследованы 2 группы по 18 лабораторных беспородных белых крыс обоего пола массой 180–200 г. У каждой особи была сформирована модель пластического материала с включением кожного лоскута и хрящевого графта. В группе 1 использован собственный хрящ животного, в группе 2 — свежесзамороженный аллогенный хрящ. Гистологическое исследование препаратов лоскута и графта проведено на 7-е, 14-е и 21-е сутки после вмешательства.

Результаты. Выполнена полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции после имплантации хрящевого аутографта и аллографта. Отмечено постепенное снижение выраженности воспалительной реакции и формирование фиброзной капсулы вокруг импланта в течение периода исследования. При сравнительном анализе не выявлено статистически значимых различий по каждому из показателей.

Заключение. Имплантация аллографта из свежесзамороженного хряща не оказывает негативного влияния на заживление раны кожного лоскута в эксперименте. Свежесзамороженный аллогенный хрящ может быть использован для реконструктивных вмешательств наравне с аутологичным материалом.

Ключевые слова: рана, заживление, кожный лоскут, хрящевой аутографт, хрящевой аллографт

Вклад авторов. Иванов С.А., Зиновкин Д.А., Хоров О.Г.: концепция и дизайн исследования; Иванов С.А., Зиновкин Д.А., Иванов В.С.: получение экспериментальных данных; Иванов С.А., Зиновкин Д.А., Хоров О.Г., Похожай В.В.: статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Иванов С.А., Похожай В.В.: обзор публикаций по теме статьи; Зиновкин Д.А., Хоров О.Г.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Иванов СА, Зиновкин ДА, Хоров ОГ, Похожай ВВ, Иванов ВС. Заживление раны при имплантации хрящевого аутографта и аллографта (экспериментальное исследование). Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):95–102. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-13>

Wound healing after the implantation of the cartilage autograft and allograft (an experimental study)

Siarhei A. Ivanou¹, Dmitry A. Zinovkin¹, Oleg G. Khorov²,
Vladimir V. Pohozhay¹, Viktor S. Ivanou¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno

Abstract

Objective. To compare the wound healing after implantation of the freshly frozen allogeneic cartilage and the autogenic cartilage in a cutaneous flap.

Materials and methods. Two groups of eighteen non-breed white lab rats weighing 180-200 g of both genders were studied. Each specimen had a plastic material with the inclusion of a skin flap and cartilage graft formed. Group 1 used the animal's own cartilage, group 2 used freshly frozen allogeneic cartilage. Histological examination of the flap and graft preparations was carried out on the 7th, 14th and 21st days after the intervention.

Results. Semi-quantitative evaluation of inflammation and tissue reaction after cartilage autograft and allograft implantation was carried out. A gradual decrease in the evidence of the inflammatory reaction and the formation of a fibrous capsule around the implant during the study period was registered. The comparative analysis revealed no statistically significant differences in each of the indicators.

Conclusion. Implantation of an allograft from freshly frozen cartilage has no negative effect on skin flap wound healing in the experiment. Freshly frozen allogenic cartilage can be used for reconstructive interventions on a par with autologous material.

Keywords: wound, healing, skin flap, freshly frozen cartilage allograft, cartilage autograft

Author contributions. Ivanou S.A., Zinovkin D.A., Khorov O.G.: research concept and design; Ivanou S.A., Zinovkin D.A., Ivanou V.S.: obtaining experimental data; Ivanou S.A., Zinovkin DA, Khorov OG, Pohozhay V.V.: statistical data processing, editing, data discussion; Ivanou S.A., Pohozhay V.V.: review of publications on the topic of the article; Zinovkin D.A., Khorov O.G.: verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Ivanou SA, Zinovkin DA, Khorov OG, Pohozhay VV, Ivanou VS. Wound healing after the implantation of the cartilage autograft and allograft (an experimental study). *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):95–102. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-13>

Введение

Реконструкция наружного носа (НН) у пациентов с приобретенными дефектами решает задачи замещения утраченных тканей, воссоздания естественного вида, обеспечения стабильной формы и нормальной функции [1, 2]. В настоящее время для этой цели используются кожные лоскуты из соседних анатомических частей лица и хрящевые графты (ХГ) [2]. При этом дефект кожи и внутренней выстилки НН замещают лоскутом, а с помощью ХГ формируют каркасные структуры [2, 3]. Авторы предлагают различные варианты включения ХГ в структуру восстановленного носа: одновременно с кожным лоскутом или после приживления перемещенного кожного лоскута [4], простое наложение лоскута на графт или формирование тоннеля между тканевыми слоями лоскута для размещения графта [5]. В каждом случае после завершения реконструктивного вмешательства хрящевой имплант находится в непосредственном контакте с раневой поверхностью кожного лоскута. Важное влияние на заживление раны НН после хирургического вмешательства оказывает кровоснабжение лоскута и параметры ХГ [1–3].

Традиционные донорские зоны для получения ХГ при реконструкции НН: ушной хрящ, хрящ носовой перегородки, реберный хрящ [6]. Устранение сквозных дефектов более двух анатомических частей НН после удаления распространенных злокачественных новообразований или травм требует таких объемов донорского хряща, которые могут быть получены только из ребра. При этом может быть использован как собственный хрящ пациента, так и материал от трупных доноров [7]. Решение о выборе материала для реконструкции принимают с учетом требуемых

параметров ХГ, доступности того или иного материала, мнения пациента, возможностей хирургической команды [7, 8]. В тематических литературных источниках сформулирован ряд аргументов за и против *pro et contra* в отношении аутографтов и аллографтов. При аутотрансплантации не требуется предварительная заготовка, консервация и хранение, исключен риск трансмиссивного инфицирования, пациент не испытывает предубеждения к собственной ткани. В то же время объем материала ограничен, пациент подвергается дополнительной операционной травме, увеличивается длительность операции. Инволютивные изменения хряща у пожилых пациентов могут препятствовать формированию графта [8, 9]. Аллогенные трансплантаты могут быть получены от трупных доноров в любом объеме, причем хрящевая ткань лишена антигенной активности [10]. Исключается дополнительная травма, сокращается время операции. Биопрепарат может быть получен от доноров с отсутствием инволютивных изменений. Заражение реципиента может быть предупреждено путем исследования донорского материала на трансмиссивные инфекции и стерильность. Тем не менее можно констатировать скептическое отношение к аллогенному материалу, что подтверждается незначительным числом публикаций о его использовании для реконструкции НН. Также остается нерешенным вопрос о риске раневых осложнений, хотя трансплантация аллогенного материала широко применяется в других областях хирургии (почка, сердце, трубчатые кости), и имеется ли различие в заживлении раны кожного лоскута при имплантации свежзамороженного аллогенного хряща по сравнению с аутогенным графтом.

Цель исследования

Сравнить заживление раны при имплантации свежемороженого хрящевого аллогraftа и хрящевого аутографта в ткани кожного лоскута.

Материалы и методы

Исследование проведено на группе животных, включавшей 36 беспородных белых крыс обоего пола массой 180–200 г.

Всем животным было выполнено формирование пластического материала (ПМ), включавшего лоскут из кожи спины и ХГ из ребра. Вмешательства выполняли под местной анестезией 0,5 % раствором новокаина объемом 1 мл. Вначале выкраивали кожный лоскут полуовальной формы размером 1,5 × 0,7 см, затем помещали

хрящевой графт размером 0,7 × 0,2 см в складку лоскута и ушивали его края и донорское ложе (рисунок 1). Животные были разделены на две группы по 18 особей. В группе 1 использован аутографт из ребра, полученный непосредственно перед трансплантацией, в группе 2 использован аллогraft из биопрепарата свежемороженого реберного хряща другого животного. В послеоперационном периоде животные находились под контролем, им ежедневно выполняли туалет раны и смену асептической повязки. Выведение из эксперимента проводилось на 7-е, 14-е и 21-е сутки после операции. Исследование одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета.

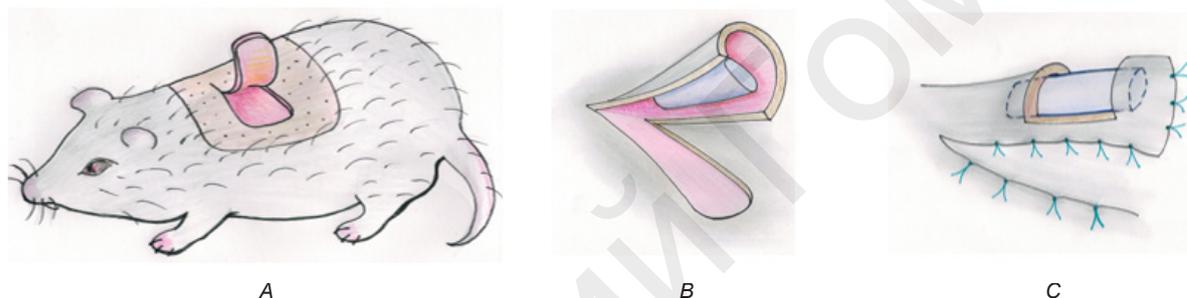


Рисунок 1. Этапы моделирования ПМ:

A — крой кожного лоскута; B — имплантация ХГ; C — схема модели пластического материала

Figure 1. Stages of plastic material modeling:

A — skin flap design; B — implantation of cartilage graft; C — schema of plastic material model

Гистологическое исследование ПМ выполняли по общепринятой методике. Кусочки тканей фиксировали в 10 % нейтральном забуференном по Лилли формалине в течение 24–48 ч. Гистологическая проводка производилась по методике, представленной в таблице 1.

Таблица 1. Схема гистологической проводки материала

Table 1. Schema of histological preparing

Реактив	Время, ч
Спирт 70 %-ный	2
Спирт 70 %-ный	1
Спирт 96 %-ный	1
Спирт 96 %-ный	1
Спирт (абсолютизированный)	1
Спирт (абсолютизированный)	1
Спирт (абсолютизированный)	1
Бензол	1
Бензол/парафин (парафиновая каша) при температуре 60 °С	2
Парафин при температуре 60 °С	3
Парафин при температуре 60 °С	3

Из парафиновых блоков на микротоме Thermo Scientific Microm HM 450 («Thermo Scientific», Германия) готовили серии срезов толщиной 4 мкм, одна часть из которых монтировалась на предметные стекла («Минимед», РФ) и окрашивалась гематоксилином и эозином. Для морфометрического исследования использовался аппаратно-программный комплекс Nikon (микроскоп Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1) с программным обеспечением NIS-Elements. Микропрепараты фотографировали на увеличении ×12,5, ×200 и ×400. Дальнейшая оценка морфометрических показателей проводилась в соответствии с нижеописанными методиками. Выявление тканевых реакций проводили в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий», для чего в области имплантации в 10 неперекрывающихся полях зрения при увеличении ×400 оценивали инфильтрацию иммунными клетками, неоваскуляризацию и фиброз, наличие жировых клеток не оценивалось ввиду их отсутствия.

Числовые данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха —

Me [25; 75]. Сравнение выполнено с помощью U-критерия Mann – Whitney, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ «Statistica» 8.0 (StatSoftInc, USA).

Результаты и обсуждение

Заживление ран в области модели ПМ с включением ХГ протекало без клинически определяемых осложнений у животных обеих групп. Не было отмечено случаев некроза кожного лоскута и отторжения ХГ. Донорские раны в области ребра у животных группы 2 зажили первичным натяжением. При этом эпителизация у двух особей продолжалась 9 и 10 дней, а раны ПМ эпителизовались к 7–8-м суткам. Сформированный ПМ имел продолговатую форму с овальным сечением и мог быть свободно смещен в любую сторону.

При морфологической оценке тканей, окружающих аллотрансплантат хряща, на 7-е сутки эксперимента определяли слабо выраженную лимфоплазмацитарную инфильтрацию с примесью единичных нейтрофильных лейкоцитов (рисунок 2), макрофагов, гигантских многоядерных клеток, со слабо выраженными участками некроза, большим количеством новообразованных сосудов в умеренно выраженной созревающей соединительной ткани.

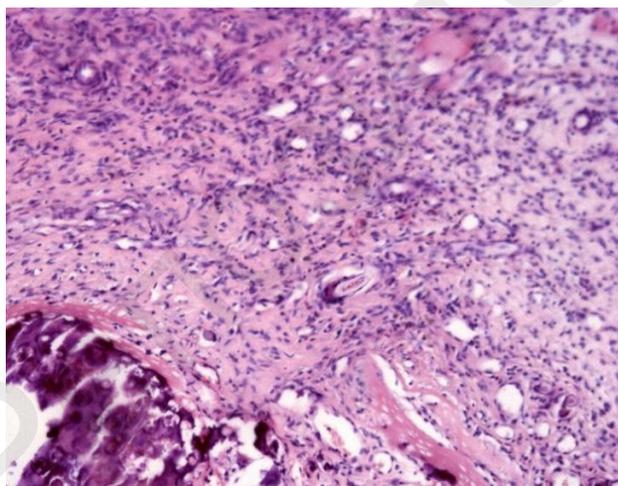


Рисунок 2. Слабо выраженная лимфоидная инфильтрация с единичными нейтрофильными лейкоцитами в месте имплантации аллотрансплантата на 7-е сутки.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 100$

Figure 2. Mild lymphoid infiltration with single neutrophilic leukocytes at the allograft site on day 7.

Stain: hematoxylin-eosin. Magnification: $\times 100$

В группе животных, которым имплантировали аутоотрансплантат хряща, в области имплантации была выявлена слабо выраженная очаговая лимфо-гистиоцитарная инфильтрация с очагами единичных нейтрофильных лейкоцитов и гигантских клеток, макрофагов в зоне, непосредственно близкой к имплантату. Соединительнотканная капсула вокруг имплантата была представлена незрелой соединительнотканью с большим количеством незрелых сосудов (рисунок 3).

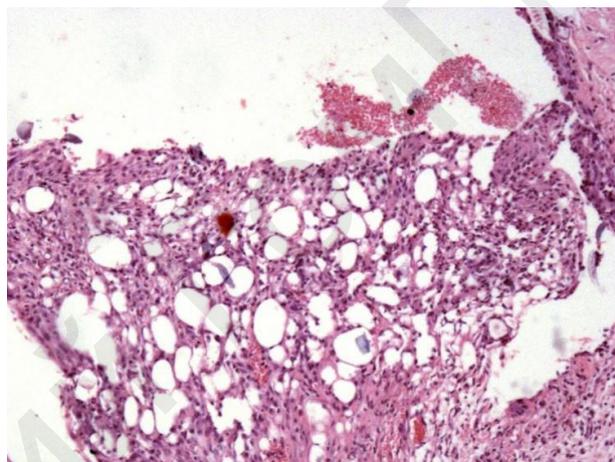


Рисунок 3. Созревающая соединительнотканная капсула с большим количеством новообразованных сосудов в месте имплантации аутоотрансплантата на 7-е сутки.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 100$
Figure 3. Maturing connective tissue capsule with a large number of newly formed vessels at the site of autograft implantation on day 7.

Stain: hematoxylin-eosin. Magnification: $\times 100$

Оценка воспаления и тканевой реакции на имплантацию ауто- и аллогенного хряща представлена в таблице 2.

Формирование фиброзной капсулы вокруг ХГ на 7-е сутки было более выражено при имплантации аллогенного хряща по сравнению с аутогенным, различие является статистически значимым. При сравнении групп на основании суммы баллов статистически значимые различия не отмечались ($p = 0,899$).

На 14-е сутки при морфологической оценке аллотрансплантата была выявлена умеренно выраженная фиброзная ткань с группами сосудов от 5 до 7 в поле зрения, лимфоидная инфильтрация (рисунок 4) с примесью единичных нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, многоядерных клеток.

Таблица 2. Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции после имплантации на 7-е сутки

Table 2. Semi-quantitative evaluation of inflammation and tissue reaction after implantation on the 7th day

Показатель	Группы		p
	аутотрансплантат	аллотрансплантат	
Воспаление			
Полиморфно-ядерные клетки	1,9 (1,8; 2,1)	1,8 (1,7; 2,0)	0,876
Лимфоциты	2,1 (1,8; 2,4)	2,3 (1,7; 2,5)	0,696
Плазматические клетки	1,5 (1,2; 1,6)	1,4 (1,3; 1,9)	0,980
Макрофаги	1,6 (1,4; 1,8)	1,8 (1,1; 1,9)	0,786
Гигантские клетки	1,1 (0,9; 1,3)	1,2 (1,0;)	0,999
Некроз	0,2 (0,1; 0,5)	0,3 (0,2; 0,6)	0,981
Тканевая реакция			
Неоваскуляризация	3,4 (3,2; 4,0)	3,6 (3,1; 3,9)	0,856
Фиброз	2,0 (1,7; 2,6)	3,2 (2,6; 3,6)	0,001

Примечание. Воспаление — количество клеток в поле зрения микроскопа, увеличение ×400; тканевая реакция — баллы

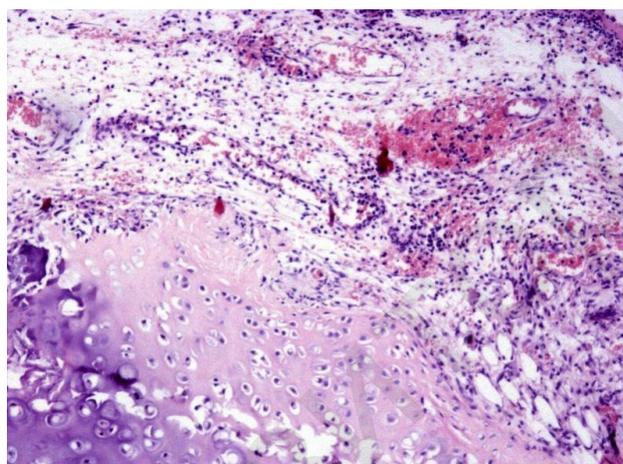


Рисунок 4. Умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация в месте имплантации аллотрансплантата на 14-е сутки.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: ×100

Figure 4. Moderate lymphoid infiltration at the site of allograft implantation on day 14.

Stain: hematoxylin-eosin. Magnification: ×100

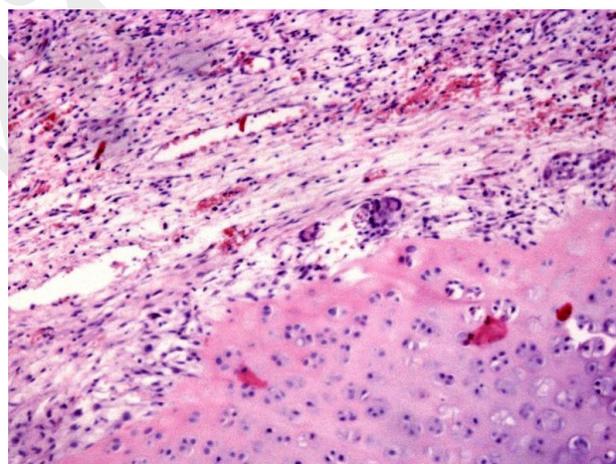


Рисунок 5. Умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация аутотрансплантата на 14-е сутки.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: ×100

Figure 5. Moderate lymphoid infiltration of the autograft on day 14.

Stain: hematoxylin-eosin. Magnification: ×100

В группе животных, которым использовали аутотрансплантат, наблюдали умеренно выраженную очаговую лимфоидную инфильтрацию с очагами единичных нейтрофильных лейкоцитов, плазматических клеток, гигантских клеток, макрофагов в зоне, непосредственно близкой к имплантату. Умеренно выраженная соединительнотканная капсула вокруг имплантата была представлена зрелой соединительной тканью с умеренно выраженным количеством сосудов (рисунок 5).

Оценка воспаления и тканевой реакции на имплантацию ауто- и аллогенного хряща представлена в таблице 3.

При сравнении групп на основании суммы баллов статистически значимые различия не отмечались ($p = 0,999$).

На 21-е сутки при морфологической оценке аллотрансплантата была выявлена умеренно выраженная фиброзная ткань с группами сосудов от 5 до 7 штук, слабая лимфоидная инфильтрация (рисунок 6).

Таблица 3. Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции после имплантации на 14-е сутки

Table 3. Semi-quantitative evaluation of inflammation and tissue reaction after implantation on day 14 day

Показатель	Группы		p
	ауто трансплантат	алло трансплантат	
Воспаление			
Полиморфно-ядерные клетки	1,2 (0,7; 1,4)	1,2 (0,9; 1,4)	1,00
Лимфоциты	1,6 (1,1; 2,0)	1,9 (1,4; 2,2)	0,323
Плазматические клетки	0,9 (0,6; 1,1)	1,1 (0,8; 1,2)	0,999
Макрофаги	0,4 (0,2; 0,8)	0,5 (0,1; 0,9)	0,989
Гигантские клетки	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,1; 0,4)	0,999
Некроз	0	0	—
Тканевая реакция			
Неоваскуляризация	2,1 (1,2; 3,0)	2,2 (1,1; 2,9)	0,999
Фиброз	1,9 (1,6; 2,0)	1,9 (1,5; 2,1)	0,788

Примечание. Воспаление — количество клеток в поле зрения микроскопа, увеличение $\times 400$; тканевая реакция — баллы

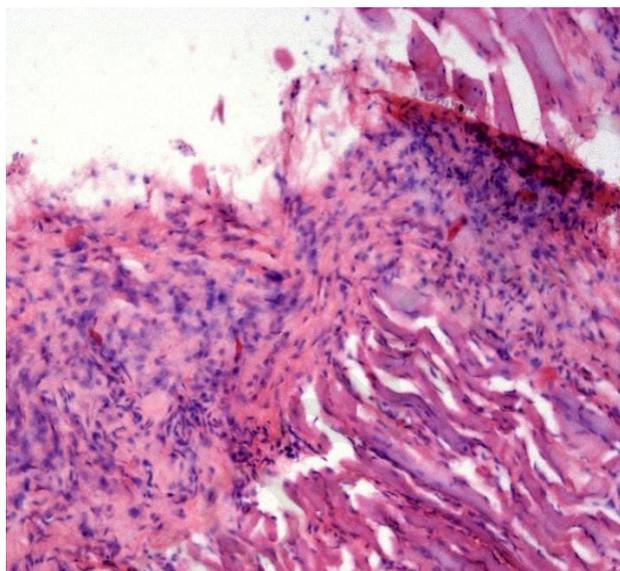


Рисунок 6. Слабо выраженная лимфоидная инфильтрация в месте имплантации аллотрансплантата на 21-е сутки.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 100$

Figure 6. Mild lymphoid infiltration at the site of allograft implantation at 21st day.

Stain: hematoxylin-eosin. Magnification: $\times 100$

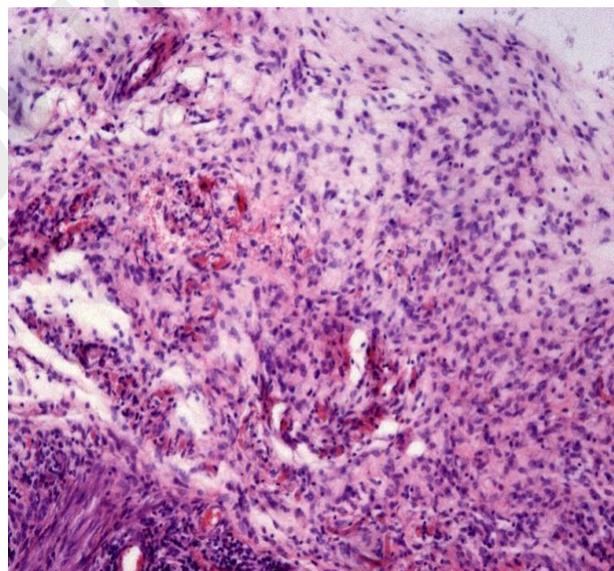


Рисунок 7. Слабо выраженная лимфоидная инфильтрация ауто трансплантата на 21-е сутки.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 100$

Figure 7. Mild lymphoid infiltration of the autograft on the 21st day.

Staining: hematoxylin-eosin. Magnification: $\times 100$

В группе животных, которым использовали ауто трансплантат, наблюдалась умеренно выраженная очаговая лимфоидная инфильтрация, расположенная в умеренно выраженной соединительнотканной капсуле с умеренным количеством сосудов (рисунок 7).

Оценка воспаления и тканевой реакции на имплантацию ауто- и аллогенного хряща представлена в таблице 4.

Таблица 4. Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции после имплантации на 21-е сутки

Table 4. Semi-quantitative evaluation of inflammation and tissue reaction after implantation at 21st day

Показатель	Группы		p
	аутотрансплантат	аллотрансплантат	
Воспаление			
Полиморфно-ядерные клетки	0	0	—
Лимфоциты	1,0 (0,5; 1,1)	1,2 (0,4 1,4)	0,899
Плазматические клетки	0	0	—
Макрофаги	0	0	—
Гигантские клетки	0	0	—
Некроз	0	0	—
Тканевая реакция			
Неоваскуляризация	1,6 (1,3; 2,0)	1,5 (1,1; 2,9)	0,999
Фиброз	1,4 (1,2; 2,1)	1,6 (1,5; 2,2)	0,999

Примечание. Воспаление — количество клеток в поле зрения микроскопа, увеличение $\times 400$; тканевая реакция — баллы

При сравнении групп на основании суммы баллов статистически значимые различия не отмечались ($p = 0,999$).

Заключение

Результаты морфологического исследования показали, что трансплантация аллогенного хрящевого материала с формированием единого кожно-хрящевого лоскута не отличается по выраженности изменений со стороны реципиентного ложа от аутотрансплантации при подобной технике формирования пластического материала. Это подтверждается тем, что оценка воспаления

и тканевой реакции на имплантацию не имела статистически значимого различия в группах животных по сумме баллов на 7-е ($p = 0,899$), 14-е ($p = 0,899$) и на 21-е сутки ($p = 0,999$) после формирования пластического материала.

Аллогенный хрящевой материал, включенный в состав комбинированного кожно-хрящевого лоскута, имеет преимущества перед применением собственных тканей в случаях, когда получение материала от пациента связано с высоким риском осложнений или собственный хрящ имеет выраженные инволютивные изменения.

Список литературы / References

1. Thornton JF, Griffin JR, Constantine FC. Nasal Reconstruction: An Overview and Nuances. *Semin Plast Surg.* 2008 Nov;22(4):257-268. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1095885>
2. Austin GK, Shockley WW. Reconstruction of nasal defects: contemporary approaches. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Oct;24:453-460. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000295>
3. Shaye DA, Sykes JM, Ji-Eon Kim. Advances in Nasal Reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Aug;19:251-256. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283486a08>
4. Menick FJ. Principles and Planning in Nasal and Facial Reconstruction: Making a Normal Face. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Jun;137(6):1033e-1047e. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002237>
5. Bonito F, Pinho AC, Brinca A, Goulao J, Vieira R. Tunneled Interpolated Flaps in the Reconstruction of Nasal Defects. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology.* 2021 Apr;79(1):47-52. DOI: <https://doi.org/10-29021/spdv.79.1.1314>
6. Immerman S, White WM, Constantinidis M. Cartilage Grafting in nasal reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011 Feb;19(1):175-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2010.10.006>
7. Beahm EK, Walton RL, Burget GC. Concepts in Nasal Reconstructions. In: Butler CE, Fine NA, editors. Principles of Cancer Reconstructive Surgery. New York: Springer; 2008. P. 161-89.
8. Sajjadian A, Naghshineh N, Rubinstein R. Current status of grafts and implants in rhinoplasty: Part II. Homologous grafts and allogenic implants. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Feb;125(3):99e-109e. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181cb662f>
9. Fedok FG. Costal Cartilage Grafts in Rhinoplasty. *Clin Plast Surg.* 2015 Jan;43(1):201-212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2015.08.002>
10. Grosu-Bularda A, Manea C, Lazarescu L, Lascar I. The role of cartilage and bone allografts in nasal reconstruction. *Romanian Journal of Rhinology.* 2016 Apr-Jun;6(22):75-82. DOI: <https://doi.org/10.1515/rjr-2016-0009>

Информация об авторах / Information about the authors

Иванов Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9256-2910>

e-mail: srgivgm@gmail.com

Зиновкин Дмитрий Александрович, к.б.н., доцент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

e-mail: Zinych007@yandex.ru

Хоров Олег Генрихович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8191-5784>

e-mail: khorov@mail.ru

Похожай Владимир Владимирович, к.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6866-547X>

e-mail: Universum1988@yandex.ru

Иванов Виктор Сергеевич, студент 3-го курса лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8983-6802>

e-mail: victorivanov7868@gmail.com

Siarhei A. Ivanou, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Oncology, Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9256-2910>

e-mail: srgivgm@gmail.com

Dmitry A. Zinovkin, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Pathology, Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

e-mail: Zinych007@yandex.ru

Oleg G. Khorov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Grodno State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8191-5784>

e-mail: khorov@mail.ru

Vladimir V. Pohozhay, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Oncology, Gomel State Medical University

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6866-547X>

e-mail: Universum1988@yandex.ru

Victor S. Ivanou, Student of 5th year, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8983-6802>

e-mail: victorivanov7868@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Иванов Сергей Анатольевич

e-mail: srgivgm@gmail.com

Siarhei A. Ivanou

e-mail: srgivgm@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 04.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 21.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Изменение хемотаксиса моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием будесонида и азитромицина

А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, Т. С. Колесникова, Е. В. Ходосовская

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить способность комбинации будесонида и азитромицина влиять на миграцию моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с ХОБЛ ($n = 8$) инкубировали с глюкокортикоидом будесонидом (10 нМ), макролидным антибиотиком азитромицином (10 мкг/мл) или их комбинацией, после чего переносили в миграционные планшеты, содержащие хемокины RANTES (CCL5, 10 нМ) или IP-10 (CXCL10, 10 нМ). Клетки, мигрировавшие в нижнюю камеру планшета, собирали, окрашивали моноклональными антителами к CD3, CD14, CD19, CD45 и подсчитывали на проточном цитометре.

Результаты. Азитромицин самостоятельно и в сочетании с будесонидом подавлял миграцию Т-лимфоцитов и В-клеток крови и ускорял перемещение моноцитов крови к RANTES и IP-10. Комбинация азитромицина и будесонида обладала более супрессирующим действием на хемотаксис Т- и В-лимфоцитов крови к RANTES и IP-10, чем один будесонид. Сочетание азитромицина и будесонида оказывало действие, схожее с влиянием одного азитромицина, на миграцию Т- и В-лимфоцитов, а также моноцитов крови пациентов с ХОБЛ.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют способность азитромицина самостоятельно модулировать хемотаксис моноцитов и лимфоцитов периферической крови пациентов с ХОБЛ и отсутствие преимуществ его комбинации с будесонидом.

Ключевые слова: хемотаксис, азитромицин, будесонид, моноциты, лимфоциты, хроническая обструктивная болезнь легких

Вклад авторов. Кадушкин А.Г.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и создание базы образцов, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Колесникова Т.С., Ходосовская Е.В.: получение экспериментальных данных; Таганович А.Д.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке государственной программы научных исследований (ГПНИ) «Фундаментальные и прикладные науки — медицине» в рамках задания № 2.56.

Для цитирования: Кадушкин АГ, Таганович АД, Колесникова ТС, Ходосовская ЕВ. Изменение хемотаксиса моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием будесонида и азитромицина. *Проблемы здоровья и экологии.* 2022;19(4):101–108. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-14>

Effect of budesonide and azithromycin on the chemotaxis of blood monocytes and lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Aliaksei G. Kadushkin, Anatoli D. Tahanovich, Tatsiana S. Kolesnikova,
Alena V. Khadasouskaya

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the ability of a combination of budesonide and azithromycin to influence the migration of blood monocytes and lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. Peripheral blood mononuclear cells from patients with COPD (n=8) were incubated with glucocorticoid budesonide (10 nM), macrolide antibiotic azithromycin (10 µg/mL), or their combination, and then transferred to chemotaxis chambers containing chemokines RANTES (CCL5, 10 nM) or IP-10 (CXCL10, 10 nM). Cells migrated to the lower compartment of the chamber were collected, stained with monoclonal antibodies to CD3, CD14, CD19, CD45 and counted on a flow cytometer.

Results. Azithromycin alone and in combination with budesonide inhibited the migration of blood T-lymphocytes and B-cells and enhanced the migration of blood monocytes to RANTES and IP-10. The combination of azithromycin and budesonide had a more suppressive effect on the chemotaxis of blood T- and B-lymphocytes to RANTES and IP-10 than budesonide alone. The combination of azithromycin and budesonide had an effect similar to azithromycin alone on the migration of blood T- and B-lymphocytes, as well as monocytes in patients with COPD.

Conclusion. The results of the study demonstrate the ability of azithromycin alone to modulate the chemotaxis of peripheral blood monocytes and lymphocytes in patients with COPD and the lack of advantages of its combination with budesonide.

Keywords: chemotaxis, azithromycin, budesonide, monocytes, lymphocytes, COPD

Author contributions. Kadushkin A.G.: research concept and design, reviewing publications on the topic of the article, collecting material and creating a sample database, statistical data processing, editing, discussing data; Kolesnikova T.S., Khadasouskaya A.V.: obtaining experimental data; Tahanovich A.D.: checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was financially supported by the State Scientific Program “Fundamental and Applied Sciences for Medicine” (research project No. 2.56).

For citation: Kadushkin AG, Tahanovich AD, Kolesnikova TS, Khadasouskaya AV. Effect of budesonide and azithromycin on the chemotaxis of blood monocytes and lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):101–108. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-14>

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется персистирующей воспалительной реакцией, развивающейся в дыхательных путях в ответ на вдыхание вредных частиц и газов, таких как сигаретный дым, производственная пыль или дым от сжигания биоорганического топлива, что приводит к прогрессирующему ограничению воздушного потока, фиброзу нижних дыхательных путей и развитию эмфиземы [1]. До глобальной пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, ХОБЛ являлась третьей причиной смертности в мире. В 2019 г. было зафиксировано 3,23 млн смертельных исходов, обусловленных этим заболеванием [2].

В основе развития ХОБЛ лежит несколько механизмов, таких как окислительный стресс, активация врожденного иммунного ответа, усиление клеточного старения и резистентный к кортикостероидам воспалительный процесс [1]. В развитии последнего принимают участие моноциты/макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы. Количество этих клеток повышено в легких пациентов с ХОБЛ [3].

Ключевую роль в миграции лимфоцитов и моноцитов крови пациентов с ХОБЛ в дыхательные пути отводят хемокиновым рецепторам CXCR3 и CCR5 [4]. Для перемещения клеток, снабженных рецептором CXCR3, требуется их взаимодействие с хемокинами MIG (CXCL9),

IP-10 (CXCL10) или I-TAC (CXCL11). Основными лигандами рецептора CCR5 являются MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) и RANTES (CCL5) [5].

Ингаляционные кортикостероиды способны снижать частоту обострений ХОБЛ, особенно у пациентов с частыми обострениями и тяжелой обструкцией дыхательных путей, но оказывают минимальное влияние на функцию легких и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) [6], что привело к формированию представления об устойчивости клеток пациентов с ХОБЛ к кортикостероидам. Экспериментальные исследования, проведенные разными научными коллективами, позволили предположить способность азитромицина потенцировать противовоспалительные эффекты глюкокортикоидов, ослабляя таким образом воспалительную реакцию [7, 8].

Азитромицин представляет собой синтетический макролидный антибиотик, который эффективен против широкого спектра бактериальных и микобактериальных инфекций [9]. Он также обладает противовирусными и противовоспалительными свойствами, что позволило использовать его у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и MERS-CoV [9]. Азитромицин проникает в большинство тканей человека, имеет довольно длительный период полувыведения (68 ч), благодаря чему продолжает оставаться эффективным в течение нескольких дней после приема последней дозы [10].

Азитромицин ингибирует факторы транскрипции NF-κB, AP-1 и STAT1, вовлеченные в развитие воспалительной реакции при ХОБЛ [11–13]. Этот препарат также подавляет экспрессию молекул адгезии VCAM и ICAM, замедляя таким образом миграцию нейтрофилов [14]. Кроме того, азитромицин супрессирует экспрессию хемокина IP-10 за счет ингибирования p65 NF-κB, ERK-киназ (киназ, регулируемых внеклеточными сигналами) и JNK-киназ (с-Jun N-терминальных киназ) [15], что препятствует миграции лимфоцитов и моноцитов, обладающих рецептором CXCR3. Вместе с тем способность этого препарата потенцировать эффекты кортикостероидов, связанные с изменением миграции моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с ХОБЛ, ранее не изучалась.

Цель исследования

Оценить способность комбинации будесонида и азитромицина влиять на миграцию моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 8 пациентов с ХОБЛ (6 мужчин и 2 женщины) со стабильным течением заболевания, II–III степенью тяжести (в соответствии с критериями GOLD 2019, Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких) [16] и индексом курящего человека более 10 пачка/лет. Возраст обследованных лиц составил 61,5 (59,0–68,3) года. Из исследования исключались пациенты с бронхиальной астмой, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, нарушениями свертывающей системы крови, а также пациенты, принимавшие системные глюкокортикоиды последние 6 недель до проведения исследования.

Венозную кровь у пациентов забирали утром натощак в объеме 15 мл в пробирку, содержащую гепарин натрия в качестве антикоагулянта. Мононуклеарные клетки крови выделяли из периферической крови путем центрифугирования на градиенте плотности 1,077, используя раствор Lymphoprep (Biolegend, США). Клетки ресуспендировали в концентрации 1×10^6 /мл в культуральной среде RPMI 1640 (Gibco, США) с добавлением 1 % фетальной телячьей сыворотки (ФТС, Capricorn Scientific, Германия).

В чистые пробирки помещали 1 мл суспензии клеток (1×10^6 мононуклеарных клеток крови) и инкубировали с глюкокортикоидом будесонидом (10 нМ), азитромицином (10 мкг/мл) (Glentham Life Sciences Ltd, Великобритания)

или их сочетанием при 37 °C, 5 % CO₂. Через 1 ч 100 мкл суспензии клеток переносили в верхние камеры планшета с порами диаметром 5 мкм (Costar Corning, США). В нижние камеры планшета добавляли 600 мкл хемотаксического буфера, состоящего из культуральной среды RPMI 1640, обогащенной 1 % ФТС и хемокинами RANTES (10 нМ, R&D systems, США) или IP-10 (10 нМ, Gibco, США). Планшеты инкубировали при 37 °C, 5 % CO₂. По окончании 2 ч клетки, мигрировавшие в нижнюю камеру, собирали, отмывали при помощи фосфатного солевого буфера (ФСБ, Cell Wash, BD Biosciences, Польша) и ресуспендировали в этом буфере. Вносили моноклональные антитела CD3-FITC, CD14-PE, CD19-ECD, CD45-APC Alexa Fluor 750 (Beckman Coulter, Франция; Exbio, Чехия), после чего клетки инкубировали в темноте в течение 20 мин при температуре 4 °C. В последующем клетки отмывали при помощи 3 мл ФСБ, содержащего 0,2 % бычий сывороточный альбумин (BD Biosciences, США), и фиксировали путем добавления 300 мкл 1 % раствора параформальдегида. На проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США), настроенном на среднюю скорость потока клеток, в течение 100 с подсчитывали количество лимфоцитов и моноцитов.

Для анализа образцов использовали программное обеспечение Kaluza (Beckman Coulter). Т-лимфоциты определяли как CD45⁺CD3⁺, В-лимфоциты — CD45⁺CD19⁺, моноциты — CD14⁺ клетки.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы GraphPad Prism, версия 7.00 (GraphPad Software, США). Оценку результатов исследования проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным попарным сравнением показателей с помощью критерия Тьюки. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5 %.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании будесонид подавлял миграцию В-лимфоцитов в направлении RANTES, но не оказывал воздействия на перемещение к этому хемокину Т-лимфоцитов (рисунок 1). Схожим образом глюкокортикоиды влияли на хемотаксис Т- и В-лимфоцитов к IP-10. Добавление азитромицина к клеточной суспензии приводило к снижению миграции Т- и В-лимфоцитов в направлении RANTES и IP-10. При этом азитромицин обладал более выраженной способностью супрессировать миграцию Т-лимфоцитов и В-клеток, чем будесонид.

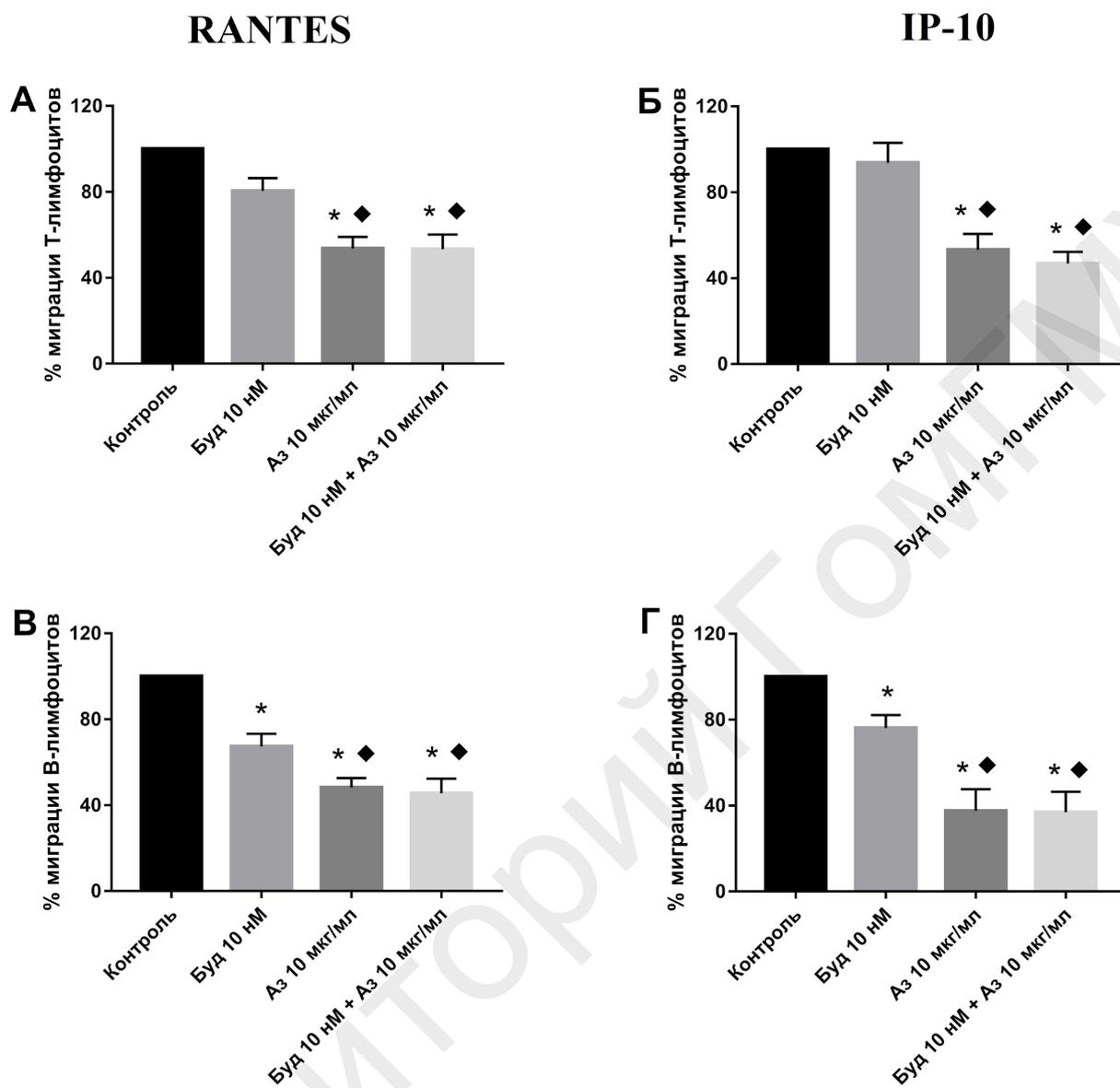


Рисунок 1. Влияние азитромицина и будесонида на хемотаксис Т- и В-лимфоцитов периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких к RANTES и IP-10: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем (клетками крови, находившимися без лекарственных средств); * $p < 0,05$ по сравнению с Буд 10 нМ

Figure 1. Effect of azithromycin and budesonide on the chemotaxis of peripheral blood T- and B-lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease to RANTES and IP-10: * $p < 0,05$ compared with the control (blood cells that were without medications); * $p < 0,05$ compared with Bud 10 nM

На рисунке 1 представлены графики, демонстрирующие влияние азитромицина (Аз, 10 мкг/мл), будесонида (Буд, 10 нМ) и их сочетания на миграцию Т- и В-лимфоцитов, индуцированную 10 нМ RANTES (А, В) и 10 нМ IP-10 (Б, Г). Результаты представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего; $n = 8$.

Комбинация азитромицина и будесонида подавляла миграцию Т-лимфоцитов и В-клеток к RANTES и IP-10. Сочетание этих лекарственных средств оказалось более эффективным в снижении хемотаксиса Т- и В-лимфоцитов к RANTES и

IP-10, чем один будесонид, но не имело преимуществ по сравнению с действием одного азитромицина.

Как известно, среди Т-лимфоцитов выделяют различные субпопуляции, которые оказывают специфическое воздействие на воспалительный процесс при ХОБЛ. Так, цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы 1-го типа продуцируют фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерферон γ (ИФН γ). ФНО α активирует фактор транскрипции NF- κ B, который индуцирует транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, хе-

мокины и молекулы адгезии [17]. ИФН γ , в свою очередь, индуцирует синтез лигандов для рецептора CXCR3 (MIG, IP-10 и I-TAC) [5]. Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты секретируют белки перфорины и гранзим В, которые инициируют апоптоз или некроз альвеолярных клеток [18]. Т-хелперы 2-го типа продуцируют интерлейкин 4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-13 и в дальнейшем запускают эозинофильное воспаление [19]. Т-хелперы 17-го типа секретируют ИЛ-17А, который индуцирует экспрессию ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в эпителиальных и эндотелиальных клетках, что усиливает привлечение нейтрофилов в очаг воспаления [20, 21].

В-лимфоциты, оказавшись в легких пациентов с ХОБЛ, синтезируют ИЛ-10, который активирует продукцию макрофагами матриксных металлопротеиназ 9 и 12. Эти ферменты вызывают деградацию белков внеклеточного матрикса легких, что приводит к развитию эмфиземы и формированию низкомолекулярных регуляторных пептидов, получивших название матрикинов. Данные пептиды известны способностью

привлекать нейтрофилы в легкие [22]. Кроме того, В-лимфоциты могут пролиферировать и созревать в плазматические клетки, которые продуцируют антитела к бактериям или собственным компонентам легких. Взаимодействие аутоантител со своими антигенами индуцирует активацию комплемента и в последующем миграцию клеток воспаления в легочную ткань [23].

Приведенные в настоящем исследовании данные в совокупности со значением Т-лимфоцитов и В-клеток в патогенезе ХОБЛ дают основание полагать, что азитромицин как самостоятельно, так и в совокупности с глюкокортикоидами способен замедлять прогрессирование ХОБЛ за счет снижения количества мигрировавших в легкие Т- и В-лимфоцитов.

В нашей работе будесонид ускорял перемещение моноцитов к хемокинам RANTES и IP-10 (рисунок 2). Азитромицин также индуцировал миграцию моноцитов к этим хемокинам. Комбинация будесонида и азитромицина активировала хемотаксис моноцитов в направлении RANTES и IP-10, но не отличалась по силе действия от этих препаратов, внесенных к клеткам по отдельности.

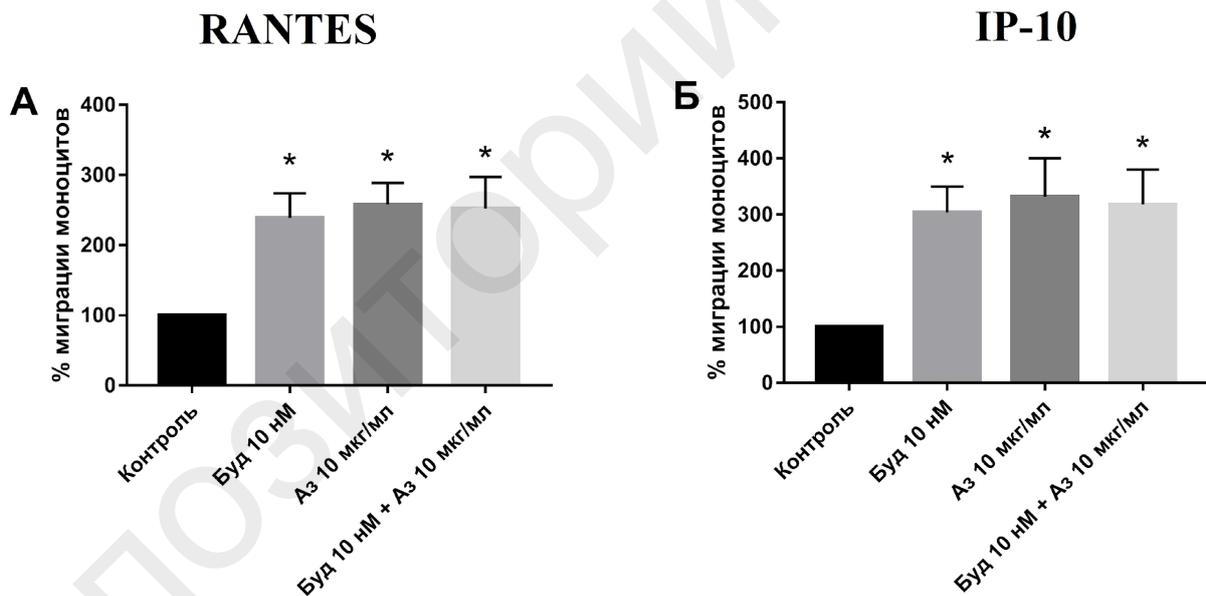


Рисунок 2. Влияние азитромицина и будесонида на хемотаксис моноцитов периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких к RANTES и IP-10: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем (клетками крови, находившимися без лекарственных средств)

Figure 2. Effect of azithromycin and budesonide on chemotaxis of peripheral blood monocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease to RANTES and IP-10: * $p < 0,05$ compared with the control (blood cells that were without medications)

На рисунке 2 приведены графики, демонстрирующие влияние азитромицина (Аз, 10 мкг/мл), будесонида (Буд, 10 нМ) и их сочетания на миграцию моноцитов, индуцированную 10 нМ RANTES (A) и 10 нМ IP-10 (Б). Результаты пред-

ставлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего; $n = 8$.

Известно, что глюкокортикоиды могут индуцировать популяцию противовоспалительных моноцитов, которые мигрируют в места воспаления,

синтезируют противовоспалительные цитокины и имеют повышенную фагоцитарную активность, что способствует подавлению воспаления [24]. Основываясь на этих данных, мы полагаем, что усиление хемотаксиса моноцитов к хемокинам RANTES и IP-10 под влиянием будесонида и азитромицина, продемонстрированное в настоящей работе, может быть обусловлено активирующим действием лекарственных средств на противовоспалительные моноциты, что в дальнейшем может супрессировать воспалительную реакцию. Данное предположение требует проверки в будущих исследованиях путем определения фенотипа и свойств мигрировавших моноцитов.

В предыдущих исследованиях мы продемонстрировали, что совместное использование будесонида и азитромицина приводило к снижению синтеза тимического стромального лимфопоэтина, ИЛ-4 и ИЛ-8 мононуклеарными клетками периферической крови более эффективно, чем любой из этих препаратов по отдельности. При этом сочетание глюкокортикоидов и азитромицина по сравнению с одним макролидным антибиотиком имело сходную способность ингибировать продукцию ИЛ-5 и ИЛ-13 [7]. Такие данные в сочетании с результатами настоящего исследования

свидетельствуют в пользу избирательной способности азитромицина влиять на чувствительность клеток к глюкокортикоидам.

Заключение

Добавление к клеткам крови пациентов с ХОБЛ лекарственного средства азитромицин (10 мкг/мл), самостоятельно и в сочетании с лекарственным средством будесонидом (10 нМ), приводит к подавлению миграции к RANTES и IP-10 Т-лимфоцитов и В-клеток, а также ускорению перемещения к этим хемокинам моноцитов. Комбинация азитромицина и будесонида обладает более супрессирующим действием на хемотаксис Т- и В-лимфоцитов крови к RANTES и IP-10, чем один будесонид. Сочетание азитромицина и будесонида оказывает действие, схожее с влиянием одного азитромицина, на миграцию Т- и В-лимфоцитов, а также моноцитов крови пациентов с ХОБЛ. В совокупности результаты исследования демонстрируют способность азитромицина самостоятельно модулировать хемотаксис моноцитов и лимфоцитов периферической крови пациентов с ХОБЛ и отсутствие преимуществ его комбинации с будесонидом.

Список литературы

1. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):16-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
2. Solidoro P, Albera C, Ribolla F, Bellocchia M, Brussino L, Patrucco F. Triple Therapy in COPD: Can We Welcome the Reduction in Cardiovascular Risk and Mortality? *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 23;9:816843. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.816843>
3. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Oct 12;13:3341-3348. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>
4. Кадушкин АГ, Таганович АД, Мовчан ЛВ, Зафранская ММ, Дядичкина ОВ, Шман ТВ. Популяционная перестройка В-лимфоцитов, экспрессирующих хемокиновые рецепторы, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Биомедицинская химия.* 2022;68(2):134-143. DOI: <https://doi.org/10.18097/PBMC20226802134>
5. Henrot P, Prevel R, Berger P, Dupin I. Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 6;20(11):2785. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112785>
6. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Aug 27;13:2587-2601. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S172240>
7. Kadushkin A, Tahanovich A, Movchan L, Talabayeva E, Plastinina A, Shman T. Azithromycin modulates release of steroid-insensitive cytokines from peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med.* 2022 Jan 24;90(1):17-27. DOI: <https://doi.org/10.5603/ARM.a2022.0002>
8. Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, Takagi D, Charron C, Barnes PJ, et al. A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. *Br J Pharmacol.* 2013 Jul;169(5):1024-1034. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.12187>
9. Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol.* 2021 Mar;31(2):e2163. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2163>
10. Kong FY, Rupasinghe TW, Simpson JA, Vodstrcil LA, Fairley CK, McConville MJ, et al. Pharmacokinetics of a single 1g dose of azithromycin in rectal tissue in men. *PLoS One.* 2017 Mar 28;12(3):e0174372. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174372>
11. Stellari FF, Sala A, Donofrio G, Ruscitti F, Caruso P, Topini TM, et al. Azithromycin inhibits nuclear factor-κB activation during lung inflammation: an in vivo imaging study. *Pharmacol Res Perspect.* 2014 Oct;2(5):e00058. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.58>
12. Haydar D, Cory TJ, Birket SE, Murphy BS, Pennypacker KR, Sinai AP, et al. Azithromycin Polarizes Macrophages to an M2 Phenotype via Inhibition of the STAT1 and NF-κB Signaling Pathways. *J Immunol.* 2019 Aug 15;203(4):1021-1030. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801228>
13. Bosnar M, Čužić S, Bošnjak B, Nujic K, Ergović G, Marjanović N, et al. Azithromycin inhibits macrophage interleukin-1β production through inhibition of activator protein-1 in lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia. *Int Immunopharmacol.* 2011 Apr;11(4):424-434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.12.010>
14. Khezri MR, Zolbanin NM, Ghasemnejad-Berenji M, Jafari R. Azithromycin: Immunomodulatory and antiviral properties for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Pharmacol.* 2021 Aug 15;905:174191. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174191>
15. Kuo CH, Lee MS, Kuo HF, Lin YC, Hung CH. Azithromycin suppresses Th1- and Th2-related chemokines IP-10/MDC in human monocytic cell line. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Dec;52(6):872-879. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.10.001>

16. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019 May 18;53(5):1900164.
DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
17. Moe KT, Khairunnisa K, Yin NO, Chin-Dusting J, Wong P, Wong MC. Tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor- κ B activation in human cardiomyocytes is mediated by NADPH oxidase. *J Physiol Biochem*. 2014 Sep;70(3):769-79.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-014-0345-0>
18. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016 Jul;38(4):497-515.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>
19. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018 Jul;18(7):454-466.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0006-6>
20. Honda K, Wada H, Nakamura M, Nakamoto K, Inui T, Sada M, et al. IL-17A synergistically stimulates TNF- α -induced IL-8 production in human airway epithelial cells: A potential role in amplifying airway inflammation. *Exp Lung Res*. 2016 May;42(4):205-216.
DOI: <https://doi.org/10.1080/01902148.2016.1190796>
21. Yuan S, Zhang S, Zhuang Y, Zhang H, Bai J, Hou Q. Interleukin-17 Stimulates STAT3-Mediated Endothelial Cell Activation for Neutrophil Recruitment. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(6):2340-2356.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000430197>
22. Polverino F, Seys LJ, Bracke KR, Owen CA. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016 Oct 1;311(4):L687-L695.
DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00304.2016>
23. Kato A, Hulse KE, Tan BK, Schleimer RP. B-lymphocyte lineage cells and the respiratory system. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;131(4):933-957.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.023>
24. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages. *Front Immunol*. 2019 Aug 27;10:2028.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02028>

References

1. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):16-27.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
2. Solidoro P, Albera C, Ribolla F, Bellocchia M, Brussino L, Patrucco F. Triple Therapy in COPD: Can We Welcome the Reduction in Cardiovascular Risk and Mortality? *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 23;9:816843.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.816843>
3. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Oct 12;13:3341-3348.
DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>
4. Kadushkin AG, Tahanovich AD, Movchan LV, Zafranskaya MM, Dziadzichkina VV, Shman TV. Population rearrangement of B-lymphocytes expressing chemokine receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Khim*. 2022;68(2):134-143. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.18097/PBMC20226802134>
5. Henrot P, Prevel R, Berger P, Dupin I. Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 6;20(11):2785.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112785>
6. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Aug 27;13:2587-2601.
DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S172240>
7. Kadushkin A, Tahanovich A, Movchan L, Talabayeva E, Plastinina A, Shman T. Azithromycin modulates release of steroid-insensitive cytokines from peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med*. 2022 Jan 24;90(1):17-27.
DOI: <https://doi.org/10.5603/ARM.a2022.0002>
8. Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, Takagi D, Charron C, Barnes PJ, et al. A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. *Br J Pharmacol*. 2013 Jul;169(5):1024-1034.
DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.12187>
9. Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol*. 2021 Mar;31(2):e2163.
DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2163>
10. Kong FY, Rupasinghe TW, Simpson JA, Vodstrcil LA, Fairley CK, McConville MJ, et al. Pharmacokinetics of a single 1g dose of azithromycin in rectal tissue in men. *PLoS One*. 2017 Mar 28;12(3):e0174372.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174372>
11. Stellari FF, Sala A, Donofrio G, Ruscitti F, Caruso P, Topini TM, et al. Azithromycin inhibits nuclear factor- κ B activation during lung inflammation: an in vivo imaging study. *Pharmacol Res Perspect*. 2014 Oct;2(5):e00058.
DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.58>
12. Haydar D, Cory TJ, Birket SE, Murphy BS, Pennypacker KR, Sinai AP, et al. Azithromycin Polarizes Macrophages to an M2 Phenotype via Inhibition of the STAT1 and NF- κ B Signaling Pathways. *J Immunol*. 2019 Aug 15;203(4):1021-1030.
DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801228>
13. Bosnar M, Čužić S, Bošnjak B, Nujčić K, Ergović G, Marjanović N, et al. Azithromycin inhibits macrophage interleukin-1 β production through inhibition of activator protein-1 in lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia. *Int Immunopharmacol*. 2011 Apr;11(4):424-34.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.12.010>
14. Khezri MR, Zolbanin NM, Ghasemnejad-Berenji M, Jafari R. Azithromycin: Immunomodulatory and antiviral properties for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Pharmacol*. 2021 Aug 15;905:174191.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174191>
15. Kuo CH, Lee MS, Kuo HF, Lin YC, Hung CH. Azithromycin suppresses Th1- and Th2-related chemokines IP-10/MDC in human monocytic cell line. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Dec;52(6):872-879.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.10.001>
16. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019 May 18;53(5):1900164.
DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
17. Moe KT, Khairunnisa K, Yin NO, Chin-Dusting J, Wong P, Wong MC. Tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor- κ B activation in human cardiomyocytes is mediated by NADPH oxidase. *J Physiol Biochem*. 2014 Sep;70(3):769-79.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-014-0345-0>
18. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016 Jul;38(4):497-515.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>
19. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018 Jul;18(7):454-466.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0006-6>
20. Honda K, Wada H, Nakamura M, Nakamoto K, Inui T, Sada M, et al. IL-17A synergistically stimulates TNF- α -induced IL-8 production in human airway epithelial cells: A potential

role in amplifying airway inflammation. *Exp Lung Res.* 2016 May;42(4):205-216.

DOI: <https://doi.org/10.1080/01902148.2016.1190796>

21. Yuan S, Zhang S, Zhuang Y, Zhang H, Bai J, Hou Q. Interleukin-17 Stimulates STAT3-Mediated Endothelial Cell Activation for Neutrophil Recruitment. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(6):2340-2356.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000430197>

22. Polverino F, Seys LJ, Bracke KR, Owen CA. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage.

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016 Oct 1;311(4):L687-L695. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00304.2016>

23. Kato A, Hulse KE, Tan BK, Schleimer RP. B-lymphocyte lineage cells and the respiratory system. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Apr;131(4):933-957.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.023>

24. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages. *Front Immunol.* 2019 Aug 27;10:2028.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02028>

Информация об авторах / nformation about authors

Кадушкин Алексей Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры биологической химии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

e-mail: kadushkyn@gmail.com

Таганович Анатолий Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

e-mail: taganovich@bsmu.by

Колесникова Татьяна Сергеевна, старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2961-0465>

e-mail: tanyakolesnikova@list.ru

Ходосовская Елена Вячеславовна, старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0840-6729>

e-mail: leno4ka_579@mail.ru

Aliaksei G. Kadushkin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Belarusian State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

e-mail: kadushkyn@gmail.com

Anatoli D. Tahanovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Belarusian State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

e-mail: taganovich@bsmu.by

Tatsiana S. Kolesnikova, Senior Researcher of the Laboratory of Biochemical Research Methods, Belarusian State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2961-0465>

e-mail: tanyakolesnikova@list.ru

Alena V. Khadasouskaya, Senior Researcher of the Laboratory of Biochemical Research Methods, Belarusian State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0840-6729>

e-mail: leno4ka_579@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кадушкин Алексей Геннадьевич

e-mail: kadushkyn@gmail.com

Aliaksei G. Kadushkin,

e-mail: kadushkyn@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 03.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 17.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022

УДК 613.955

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-15>



Сравнительная оценка показателей физического развития учащихся общеобразовательных школ с разной формой организации питания

Р. Т. Камилова¹, А. Р. Носирова¹, Ж. А. Камилов², Л. И. Исакова¹

¹Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения

Республики Узбекистан, г. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский государственный стоматологический институт, г. Ташкент, Узбекистан

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительную оценку показателей физического развития учащихся общеобразовательных школ с организацией горячего питания и буфета-раздаточной.

Материалы и методы. Обследовано 432 школьника от 7 до 15 лет, сформировано две группы: 1-я группа — учащиеся общеобразовательных школ, в которых имелись столовые на продовольственном сырье и (или) на полуфабрикатах; 2-я группа — учащиеся общеобразовательных школ с наличием буфета-раздаточной с реализацией готовых блюд, кондитерских изделий, напитков и т. п. Для изучения основных показателей физического развития использованы соматометрические методы исследования. Статистически значимыми принимали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Отсутствие школьного горячего питания способствует увеличению числа детей с длиной тела ниже средних величин в 2,3–15,7 раза (среди девочек 11–15 лет — $p < 0,001$); с избыточной массой тела — в 1,2–5 раз (среди мальчиков 7–10 лет — $p < 0,01$); со сниженной массой тела — в 1,4–1,7 раза; с повышенным и избыточным питанием — в 1,3–11,6 раза (среди мальчиков — $p < 0,05–0,001$, среди девочек — $p < 0,05$). Следовательно, отсутствие горячего питания в общеобразовательных школах оказывает влияние на показатели физического развития детей, при этом отклонения от средних величин по длине тела чаще наблюдались у девочек, а по массе тела — у мальчиков.

Заключение. Отсутствие горячего питания в образовательных учреждениях негативно влияет на физическое развитие учащихся. С целью гармоничного развития детей, формирования гигиенических навыков здорового питания и осознанного отношения к выбору правильного рациона необходима организация горячего школьного питания и усиление санитарно-просветительной работы.

Ключевые слова: организация школьного питания, физическое развитие, индекс массы тела

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 явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Камилова РТ, Носирова АР, Камилов ЖА, Исакова ЛИ. Сравнительная оценка показателей физического развития учащихся общеобразовательных школ с разной формой организации питания. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):111–119. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-15>

Comparative assessment of physical development indicators of pupils in general education schools with different types of food service operation

Roza T. Kamilova¹, Akida R. Nosirova¹,
Zhavlon A. Ugli Kamilov², Lola I. Isakova¹

¹Research Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Abstract

Objective. To carry out a comparative assessment of physical development indexes of pupils of general education schools with hot meals and a buffet type of catering.

Materials and methods. There were examined 432 schoolchildren from 7 to 15 years old, divided into two groups: group 1 – pupils of general education schools in which there were canteens based on food raw materials and semi-finished products; group 2 – pupils of general education schools with a buffet with implementation of ready meals, confectionery, drinks, etc. To study the main indexes of physical development somatometric research methods were used. Differences at $p \leq 0,05$ were considered statistically significant.

Results. The absence of hot meal service contributes to an increase in the number of children with body length below average in 2.3-15.7 times (among girls aged 11-15 – $p < 0.001$); with excess body weight – 1.2-5 times (among boys aged 7-10 – $p < 0.01$), with reduced body weight – 1.4-1.7 times; with increased and excessive nutrition – 1.3-11.6 times (among boys - $p < 0.05-0.001$, and among girls – $p < 0.05$). Consequently, the absence of hot meal service in general education schools affects the indicators of the physical development of children: deviations from the mean values in body length being more frequently observed in girls, and in body weight in boys.

Conclusion. The absence of hot meal service in education institutions negatively affects the physical development of students. For the harmonious development of children, the formation of hygienic skills of healthy eating and a conscious attitude to the choice of a proper diet, it is necessary to organize hot school meals and strengthen sanitary and educational work.

Keywords: school catering, physical development, body mass index

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

Conflict of interests. Authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The study was conducted without sponsor support.

For citation: Kamilova RT, Nosirova AR, Kamilov ZA, Isakova LI. Comparative assessment of physical development indicators of pupils in general education schools with different types of catering. Health and Ecology Issues. 2022;19(4):111–119. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-15>

Введение

В последние годы правительство Республики Узбекистан уделяет особое внимание здоровью и правильному питанию населения. В Указе Президента № 6099 от 30.10.2020 подчеркнута, что «Возникновение коронавирусной пандемии COVID-19 в мире показало низкий уровень физического здоровья и здорового образа жизни (ЗОЖ) населения Узбекистана, как и в ряде других стран. В целях обеспечения формирования у каждого гражданина стойкой иммунной системы против заболеваний определить основными направлениями широкое внедрение в жизнь ЗОЖ, в том числе создание условий, обеспечивающих удовлетворение потребности разных групп населения в здоровом питании, снижение заболеваемости, случаев избыточного веса (ожирения), а также преждевременной смерти посредством сокращения употребления продуктов с высоким содержанием соли, сахара и жиров, мучных блюд, сладостей и хлебной продукции; пропаганда соблюдения санитарно-гигиенических правил как неразрывной части ЗОЖ на уровне семьи, махалли, дошкольных образовательных и общеобразовательных учреждений» [1]. В пропаганде ЗОЖ основное внимание уделяется правильному питанию, которое необходимо для обеспечения жизнедеятельности, нормального роста и развития организма [2]. Недостаточное, некачественное или избыточное питание и отсутствие знаний о питании серьезно влияют на здоровье челове-

ка, особенно в детском и подростковом возрасте [3]. Важную роль играет организация горячего школьного питания, так как учащиеся проводят в школе от 4 до 11–12 часов [4]. Неадекватный рацион питания чаще наблюдается у старшеклассников [5]. Сбалансированное питание с детства существенно влияет на нормальный рост организма, недостаток белков приводит к серьезным нарушениям; примерно 20 млн детей во всем мире из-за недоедания страдают от различных болезней, во многих развивающихся странах питание детей неадекватно и не соответствует рекомендациям ВОЗ, что оказывает отрицательное влияние на физическое развитие [6]. Дети с недостаточным социальным состоянием предпочитают еду быстрого приготовления традиционным блюдам, что отрицательно влияет на индекс массы тела (ИМТ) [7]. Согласно исследованию, проведенным в 2018 г., в общей сложности у 30,8 % детей наблюдалась задержка роста [8].

От того, насколько питание является рациональным, зависит физическое развитие школьников в любом возрасте [4]. Неадекватное и несбалансированное питание, регулярное употребление высококалорийных и пищевых продуктов низкой ценности может привести к серьезным заболеваниям, увеличению массы тела и отставанию в физическом развитии [9, 10]. У детей и подростков, хронически не получающих пищевые калории, наблюдается низкий рост, а при избыточном потреблении калорий повышается масса тела и ИМТ [4]. Результаты исследования

показали, что параметры ИМТ у детей, постоянно рационально питающихся в школах, более близки к нормальным показателям, чем у детей с нерегулярным питанием [11]. Следовательно, нутрициологическая антропометрия (показатели роста, массы тела и ИМТ) играет ключевую роль при изучении характера питания у детей [12]. Разработка и внедрение в практику научно обоснованных комплексных рекомендаций по уменьшению распространенности избыточной массы тела и ожирения, а также микронутриентной недостаточности среди детского населения является актуальной задачей профилактической медицины [4].

Цель исследования

Провести сравнительную оценку показателей физического развития учащихся общеобразовательных школ с организацией горячего питания и буфета-раздаточной.

Материалы и методы

При отборе учащихся использовали метод простой случайной выборки. В каждой общеобразовательной школе случайным образом отбирали 8–9 классов из полного их списка, входящих в состав образовательного учреждения. Отбор осуществлялся в соответствии с таблицами случайных чисел, которые были составлены с применением компьютерной программы отдельно для каждой школы. Для отбора учащихся использовались журналы с 1 по 9 классы. Случайным образом отбирались учащиеся из числа присутствовавших детей на момент исследования. В каждом классе было обследовано по 6 мальчиков и 6 девочек. Критериями включения в исследование являлись: информированное согласие учащихся или родителей (опекунов) на участие в исследовании; возраст детей от 7 до 15 лет включительно; ребенок был рожден и проживал в г. Ташкенте, обучался во включенной в обследование школе с 1-го класса. Критерием невключения были врожденные аномалии (1 человек). Критерии исключения: отказ учащихся или родителей (опекунов) подписать после ознакомления с информационным листком информированное согласие на участие в исследовании (4 человека); отказ родителей от дальнейшего участия в исследовании их детей (2 человека); возраст старше 15 лет (1 человек); переход учащихся из других школ (2 человека). Таким образом, для проведения статистического анализа результатов исследования были использованы данные 432 обследованных учащихся, процентное соотношение количества мальчиков и девочек составляло 1:1, в каждой возрастно-половой группе количество детей составляло 24 человека.

В зависимости от формы организации питания все обследованные дети были разделены на

две группы: 1-я группа — учащиеся общеобразовательных школ, в которых имелись пищеблока, работающие на продовольственном сырье и (или) на полуфабрикатах, производящие и реализующие горячие блюда; 2-я группа — учащиеся общеобразовательных школ с наличием буфета, где осуществлялась реализация готовых блюд.

С целью проведения сравнительного анализа полученного материала все обследованные учащиеся были распределены на две возрастные группы: дети младшего (7–10 лет) и среднего (11–15 лет) школьного возрастов.

Для проведения данной научной работы были получены все соответствующие документы, свидетельствующие о разрешении на проведение исследований. Была проведена информационно-разъяснительная работа среди должностных лиц и работников общеобразовательных школ, учащихся и их родителей, где была подробно представлена информация о цели и методах, условиях и правилах проведения исследований. Все родители детей младших классов, а также учащиеся средних классов, которые привлекались к исследованиям, дали свое письменное согласие на добровольное участие. При проведении исследований среди учащихся коллективом авторов соблюдались правила и принципы биомедицинской этики. Первичные данные были собраны в период с 2020 по 2021 г.

При распределении учащихся на возрастные группы рассчитывался их точный возраст, который представляет собой разницу между датой обследования и датой рождения с расчетом количества лет, месяцев и дней. Таким образом, все обследованные учащиеся в возрасте от 7 до 15 лет, согласно общепринятой методике, группировались с интервалом в 1 год.

Изучены основные показатели физического развития (длина и масса тела). Для диагностики расстройств питания рассчитывали ИМТ по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Для определения уровня питания проведена сравнительная оценка с нормативными величинами (стандартами) ИМТ, рассчитанными для детей г. Ташкента [13].

Длина и масса тела измерены по общепринятым методам с использованием ростомера с точностью измерения до 0,1 см и электронных медицинских весов типа XY150E (160kg/10g) с точностью измерения до 50 г.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 6.0 и Microsoft Excel-2013. В работе рассчитаны величины среднего значения (M), стандартного отклонения ($\pm SD$), стандартной ошибки ($\pm m$) и относительных величин (частота, %). Статистически значимыми принимали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Количественное распределение учащихся 1-й группы по уровню длины тела показало, что число девочек независимо от возрастной группы (7–10 и 11–15 лет) со средними величинами было больше, чем сверстников мужского пола, но выявленные гендерные различия носили недостоверный характер (таблица 1). Число девочек 1-й группы в 11–15 лет с длиной тела выше среднего по сравнению с 7–10-летними девочками увеличилось почти в 3 раза ($18,3 \pm 5,01$ против $6,3 \pm 3,49$ %; $p < 0,05$).

Определено, что во 2-й группе учащихся, питание которых в образовательном учреждении осуществлялось в буфете-раздаточной, число мальчиков с нормальной длиной тела было больше, чем девочек, но с достоверным различием только в 7–10 лет ($89,6 \pm 4,4$ против $75,0 \pm 6,25$ %, $p < 0,05$). В то же время во 2-й группе количество девочек с ростом выше среднего было больше, но различие носило достоверный характер также лишь в 7–10 лет ($12,5 \pm 4,47$ против $2,1 \pm 2,06$ %; $p < 0,05$). Число девочек 11–15 лет с длиной тела ниже среднего было в 2,3 раза больше, чем мальчиков ($26,7 \pm 5,71$ против $11,7 \pm 4,15$ %; $p < 0,01$).

При сравнении параметров длины тела детей двух изученных возрастных групп определено, что количество учащихся со средними величинами в 11–15 лет уменьшилось, а с длиной тела ниже и выше среднего — увеличилось (среди детей 2-й группы — $p < 0,05-0,001$). Сравнительный анализ учащихся с разной организацией питания показал, что во 2-й группе количество детей с длиной тела в пределах нормальных величин встречалось в 1,1–1,3 раза реже, а с уровнем длины тела ниже среднего — в 2,3–15,7 раза чаще, но достоверное отличие выявлено в основном среди лиц женского пола ($p < 0,05-0,001$). Следовательно, отсутствие школьного горячего питания оказывает влияние на длину тела, в большей степени девочек, в виде отклонений от средних величин.

Анализ показателей уровня массы тела свидетельствовал, что в общеобразовательных школах с горячим питанием средний уровень упитанности в большей степени был характерен для мальчиков (таблица 2), тогда как среди девочек 1-й группы в 7–10 лет по сравнению со сверстниками мужского пола чаще встречались лица с избыточной массой тела и ожирением. В общеобразовательных школах с функционированием буфета-раздаточной число девочек с нормальной массой тела было больше, чем таковых лиц мужского пола.

По показателям массы тела между возрастными группами детей с разной организацией пи-

тания как мальчиков, так и девочек, достоверных различий не выявлено. Значительное различие было отмечено в 7–10 лет по количеству мальчиков с избыточной массой тела в 1-й и 2-й группах ($6,3 \pm 3,49$ против $31,2 \pm 6,69$ %; $p < 0,05$). Следовательно, функционирование в школе буфета-раздаточной оказывает отрицательное влияние в большей степени на показатели массы тела мальчиков, среди которых чаще встречалась избыточная масса тела.

Количественное распределение учащихся 1-й группы по показателю ИМТ свидетельствовало, что число мальчиков независимо от возрастной группы с нормальным питанием было в 1,1 раза больше, чем девочек (в 7–10 лет: $75,0 \pm 6,25$ против $68,8 \pm 4,01$ %; в 11–15 лет: $86,7 \pm 4,39$ против $75,0 \pm 5,59$ %) (таблица 3), тогда как в возрастных группах девочек 7–10 лет и 11–15 лет — с повышенным питанием было в 2–3 раза больше (в 7–10 лет: $16,7 \pm 5,89$ против $8,3 \pm 3,99$ %; в 11–15 лет: $10,0 \pm 3,87$ против $3,3 \pm 2,32$ %), но наблюдаемые различия не были достоверными.

Определено, что в общеобразовательных школах с буфетом-раздаточной число мальчиков двух возрастных групп с повышенным питанием было достоверно больше, чем девочек: в 7–10 лет — в 3 раза ($31,3 \pm 6,69$ против $10,4 \pm 4,41$ %, $p < 0,05$) и в 11–15 лет — в 2,9 раза ($38,3 \pm 6,28$ против $13,3 \pm 4,39$ %, $p < 0,01$). В этой же группе количество девочек 7–10 лет с избыточным питанием было в 2,5 раза больше ($10,4 \pm 6,25$ против $4,2 \pm 2,88$ %), а 11–15 лет — в 1,5 раза больше ($10,0 \pm 3,87$ против $6,7 \pm 3,22$ %, $p < 0,01$).

Сравнительный анализ детей двух возрастных групп (7–10 и 11–15 лет), обучающихся в условиях общеобразовательных школ с горячим питанием и с функционированием буфета-раздаточной, показал, что количество учащихся с нормальным питанием в 11–15 лет увеличилось в 1,2 раза за счет снижения числа детей с пониженным и повышенным питанием, за исключением лиц мужского пола 2-й группы.

Сравнительный анализ учащихся двух возрастных групп показал, что в 1-й группе число мальчиков с нормальным питанием встречалось в 1,4–1,7 раза чаще (в 7–10 лет: $75,0 \pm 6,25$ против $54,2 \pm 7,19$ %, $p < 0,05$; в 11–15 лет: $86,7 \pm 4,39$ против $50,0 \pm 6,45$ %, $p < 0,001$), тогда как дети 2-й группы независимо от половой принадлежности характеризовались повышенным и избыточным питанием ($p < 0,05-0,001$). Следовательно, отсутствие школьного горячего питания влияет на увеличение значений ИМТ у детей обоего пола, но в большей степени — на повышенное и избыточное питание среди мальчиков.

Таблица 1. Количественное распределение учащихся 1-й и 2-й групп по уровню длины тела, %
Table 1. Quantitative distribution of pupils in groups 1 and 2 by body length, %

Уровень длины тела	1-я группа						2-я группа						P _{Д 1-2}	t _{Д 1-2}	P _{М 1-2}	t _{М 1-2}							
	мальчики			девочки			мальчики			девочки							P _{М2-Д2}						
	M	±m	δ	M	±m	δ	M	±m	δ	M	±m	δ											
	t _{М1-Д1}						P _{М1-Д1}																
7–10 лет																							
Низкорослость	0	0	0	0	0	0	2,1	2,06	4,15	2,1	2,06	4,15	2,1	2,06	4,15	0	-1,02	—	-1,02	—			
Длина тела ниже среднего	2,1	2,06	4,15	2,1	2,06	4,15	6,3	3,49	7,99	6,3	3,49	7,99	6,3	3,49	7,99	0	-1,04	—	-1,04	—			
Длина тела в пределах нормы	85,4	5,1	10,49	91,7	3,99	9,64	89,6	4,41	8,0	89,6	4,41	8,0	75,0	6,25	11,79	1,91	*	-0,62	—	2,25	^		
Длина тела выше среднего	12,5	4,78	8,35	6,3	3,49	7,99	2,1	2,06	4,15	2,1	2,06	4,15	12,5	4,47	4,85	-2,01	*	2,00	^	-1,09	—		
Высокорослость	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4,2	2,89	8,35	-1,45	—	0,00	—	-1,45	—		
11–15 лет																							
Низкорослость	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
Длина тела ниже среднего	5,0	2,81	7,46	1,7	1,65	3,71	11,7	4,15	11,19	11,7	4,15	11,19	26,7###	5,71	3,71	-2,12	*	-1,34	—	-4,21	^^^	—	
Длина тела в пределах нормы	78,3	5,32	9,50	80,0	5,16	13,92	75,0#	5,59	15,59	75,0#	5,59	15,59	60,0#	6,32	12,35	1,78	—	0,43	—	2,45	^	—	
Длина тела выше среднего	16,7	4,81	10,21	18,3#	5,01	12,35	11,7#	4,14	9,51	11,7#	4,14	9,51	13,3	4,39	13,94	-0,28	—	0,79	—	0,75	—	—	
Высокорослость	0	0	0	0	0	0	1,7	1,65	3,71	1,7	1,65	3,71	0	0	0	1,01	—	-1,03	—	0	—	—	

* Достоверность различий между показателями длины тела мальчиков и девочек (* < 0,05; ** < 0,01; *** < 0,001).

^ Достоверность различий между учащимися 1-й и 2-й групп (^ < 0,05; ^^ < 0,01; ^^& < 0,001).

Достоверность различий между учащимися 7-10 и 11-15 лет (# < 0,05; ## < 0,01; ### < 0,001).

Примечания. t_{М1-Д1} — критерий Стьюдента (t) между учащимися 1-й группы; P_{М1-Д1} — достоверность различия между учащимися 1-й и 2-й групп; P_{М2-Д2} — достоверность различия между учащимися 2-й групп; t_{М2-Д2} — критерий Стьюдента (t) между мальчиками 1-й и 2-й групп; P_{М1-2} — достоверность различия между мальчиками 1-й и 2-й групп; T_{Д1-2} — критерий Стьюдента (t) между девочками 1-й и 2-й групп; P_{Д1-2} — достоверность различия между девочками 1-й и 2-й групп

Таблица 2. Количественное распределение учащихся 1-й и 2-й групп по уровню массы тела, %
Table 2. Quantitative distribution of pupils in groups 1 and 2 by body weight, %

Уровень массы тела	1-я группа						2-я группа						P _{Д 1-2}	t _{Д 1-2}	P _{М 1-2}	t _{М 1-2}		
	мальчики			девочки			мальчики			девочки							P _{М2-Д2}	t _{М2-Д2}
	M	±m	δ	M	±m	δ	M	±m	δ	M	±m	δ						
	P _{М1-Д1}						P _{М1-Д1}											
7–10 лет																		
Дефицит массы тела	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Сниженная масса тела	4,2	2,89	8,35	6,2	3,49	4,15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Средний уровень упитанности	89,6	4,41	15,76	72,9	6,41	14,25	2,1	*	60,4	7,06	24,91	66,7	6,8	23,57	-0,63	—	^^^	
Избыточная масса тела	6,3	3,49	7,99	16,7	5,38	13,59	-1,6	—	31,2	6,69	20,83	14,6	5,1	10,49	1,98	—	^^	
Ожирение	0	0	0	4,2	2,89	8,35	-1,4	—	2,1	2,06	4,15	10,4	4,41	12,51	-1,72	—	—	
11–15 лет																		
Дефицит массы тела	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Сниженная масса тела	5	2,81	11,18	10	3,87	14,9	-1,04	—	8,3	3,57	11,79	1,7	1,65	3,71	1,7	—	—	
Средний уровень упитанности	76,7	5,46	18,99	75	5,59	16,66	0,21	—	61,7	6,28	13,94	75	5,59	14,42	-1,59	—	—	
Избыточная масса тела	18,3#	5	12,35	15	4,61	17,09	0,49	—	21,7	5,32	12,63	16,7	4,81	13,17	0,7	—	—	
Ожирение	0	0	0	0	0	0	0	—	8,3	3,57	11,79	6,7	3,22	10,86	0,35	—	—	

* Достоверность различий между показателями массы тела мальчиков и девочек (* < 0,05; ** < 0,01; *** < 0,001).

^ Достоверность различий между учащимися 1-й и 2-й групп (^ < 0,05; ^^ < 0,01; ^^^ < 0,001).

Достоверность различий между учащимися 7–10 и 11–15 лет (# < 0,05; ## < 0,01; ### < 0,001).

Примечания: t_{М1-Д1} — критерий Стьюдента (t) между учащимися 1-й группы; P_{М1-Д1} — достоверность различия между учащимися 1-й и 2-й групп; t_{М2-Д2} — критерий Стьюдента (t) между учащимися 2-й группы; P_{М2-Д2} — достоверность различия между учащимися 2-й группы; t_{Д1-2} — критерий Стьюдента (t) между девочками 1-й и 2-й групп; P_{Д1-2} — достоверность различия между девочками 1-й и 2-й групп; t_{М 1-2} — критерий Стьюдента (t) между мальчиками 1-й и 2-й групп; P_{М 1-2} — достоверность различия между мальчиками 1-й и 2-й групп; t_{Д 1-2} — критерий Стьюдента (t) между учащимися 1-й и 2-й групп; P_{Д 1-2} — достоверность различия между учащимися 1-й и 2-й групп.

Таблица 3. Количественное распределение учащихся 1-й и 2-й групп в зависимости от индекса массы тела. %
Table 3. Quantitative distribution of pupils in groups 1 and 2 by body mass index. %

Показатель питания	1-я группа						2-я группа						P _{Д1-2}	t _{Д1-2}	P _{М1-2}	t _{М1-2}	P _{М2-Д2}	t _{М2-Д2}			
	мальчики			девочки			мальчики			девочки											
	M	±m	δ	M	±m	δ	M	±m	δ	M	±m	δ									
	t _{М1-Д1}						P _{М1-Д1}														
7–10 лет																					
Недостаточность питания	0	0	0	0	0	0	2,1	2,06	4,15	2,1	2,06	4,15	2,1	2,06	4,15	0	—	-1,02	—		
Пониженное питание	16,7	5,38	6,82	14,6	8,58	17,17	8,3	3,99	6,82	8,3	3,99	6,82	8,4	3,99	9,64	0	—	1,25	—	0,66	
Нормальное питание	75,0	6,25	11,79	68,8	4,01	7,99	54,2	7,19	22,04	68,8	6,69	14,22	68,8	6,69	14,22	-1,49	—	2,18	^	0,00	
Повышенное питание	8,3	3,99	6,82	16,7	5,89	11,79	-1,25	—	—	31,3	6,69	18,5	10,4	4,41	15,76	2,60	*	-2,95	^^	0,86	
Избыточное питание	0	0	0	0	0	0	4,2	2,88	4,79	10,4	6,25	12,51	10,4	6,25	12,51	-1,19	—	-1,46	—	-1,66	^
11–15 лет																					
Недостаточность питания	0	0	0	1,7	1,65	3,71	-1,01	—	—	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	—	1,03
Пониженное питание	10,0	3,87	14,91	11,7	4,14	17,30	-0,29	—	—	5,0	2,81	11,18	5,0	2,81	7,46	0	—	1,05	—	—	1,34
Нормальное питание	86,7	4,39	18,25	75,0	5,59	20,41	1,65	—	—	50,0	6,45	21,23	71,7	5,82	21,73	-2,49	*	4,70	^^^	^^^	0,41
Повышенное питание	3,3	2,32	7,47	10,0	3,87	10,87	-1,48	—	—	38,3	6,28	13,94	13,3	4,39	12,63	3,27	**	-5,23	^^^	^^^	0,56
Избыточное питание	0	0	0	1,7	1,65	3,71	-1,01	—	—	6,7	3,22	10,86	10,0	3,87	10,87	-0,66	—	-2,08	^	^	-1,97

* Достоверность различий между показателями индекса массы тела мальчиков и девочек (* < 0,05; ** < 0,01; *** < 0,001).

^ Достоверность различий между учащимися 1-й и 2-й групп (^ < 0,05; ^^ < 0,01; ^^< < 0,001).

Достоверность различий между учащимися 7–10 и 11–15 лет (# < 0,05; ## < 0,01; ### < 0,001).

Примечания: t_{М1-Д1} — критерий Стьюдента (t) между учащимися 1-й группы; P_{М1-Д1} — достоверность различия между учащимися 1-й группы; t_{М2-Д2} — критерий Стьюдента (t) между учащимися 2-й группы; P_{М2-Д2} — достоверность различия между учащимися 2-й группы; t_{М1-2} — критерий Стьюдента (t) между мальчиками 1-й и 2-й групп; P_{М1-2} — достоверность различия между мальчиками 1-й и 2-й групп; T_{Д1-2} — критерий Стьюдента (t) между девочками 1-й и 2-й групп; P_{Д1-2} — достоверность различия между девочками 1-й и 2-й групп.

Выводы

Отсутствие школьного горячего питания оказывает влияние на длину тела: число детей с длиной тела в пределах нормальных величин встречалось в 1,1–1,3 раза реже, но достоверное различие между 1-й и 2-й группами отмечено только среди лиц женского пола ($p < 0,05$), тогда как количество девочек с длиной тела ниже средних величин было в 15,7 раза больше ($p < 0,001$); в 11–15 лет в сравнении с детьми 7–10 лет количество учащихся со средними величинами уменьшилось, а с длиной тела ниже и выше среднего — увеличилось ($p < 0,05–0,001$).

Функционирование в школе буфета-раздаточной оказывает отрицательное влияние на показатели массы тела детей обоего пола, но в большей

степени — мальчиков, число которых в возрастной группе 7–10 лет с избыточной массой тела было в 5 раз больше ($p < 0,001$), а в 11–15 лет с повышенным питанием было в 11,6 раз больше ($p < 0,001$).

Влияние организации питания в образовательных учреждениях на показатели физического развития свидетельствует о необходимости формирования гигиенических навыков здорового питания и осознанного отношения к выбору правильного рациона среди детей, а также организация и горячего школьного питания. Строительство двух-трех крупных комбинатов питания в г. Ташкенте позволит полностью удовлетворить потребности учащихся общеобразовательных школ в качественном и полноценном питании.

Список литературы

1. Указ Президента Республики Узбекистан №УП-6099 «О мерах по широкому внедрению здорового образа жизни и дальнейшему развитию массового спорта» от 30.10.2020 г. [дата обращения 2022 год 25 май]. Режим доступа: <https://lex.uz/ru/docs/5077669>
2. Noura MS Eid. Child nutrition programs in kindergarten schools implemented by the Governmental sector and Global Nutrition consulting companies: A Systematic Review. *Current Research in Nutrition and Food Science*. 2018;(3):656-663. DOI: <https://dx.doi.org/10.12944/CRNFSJ.6.3.07>
3. Kristen MH, Aisha KY, Florencia LB. Early child development and nutrition: a review of the benefits and challenges of implementing integrated interventions. *Advances in Nutrition*. 2016;7(2):357-363. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.115.010363>
4. Козахметова А. Гигиеническое обоснование рационализации питания детей и подростков школьного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2017. с. 19-24. [дата обращения 2022 год 17 май]. Режим доступа: <http://docplayer.com > 130041171-Kozhahmetova-ayg>
5. Sam A, Brooke RN, Ju Y. College students eating habits and knowledge of nutritional requirements. *Journal of Nutrition and Human Health*. 2018;2(1):13-17. DOI: <https://dx.doi.org/10.35841/nutrition-human-health.2.1.13-17>
6. Olivier M, Augustin M, Lewis K. Predictive model for the risk of severe acute malnutrition in children. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2019;(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4740825>
7. Jagadish CD. Fast food consumption in children: A review. *Medical & Clinical Reviews*. 2015;1:1. DOI: <https://doi.org/10.21767/2471-299X.1000001>
8. Sukmawati Hj, Sirajuddin. Assistance in child feeding influences the nutritional intake of stunting children: randomized control trial. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020;14(3):1985-1988. DOI: <https://doi.org/10.37506/ijfimt.v14i3>
9. Abdulmoein EA, Wed Rasheed A, Dana AR, Bhaa MS. Associations between various nutritional elements and weight, height and BMI in children and adolescents. *Journal of Patient Care*. 2016;2:2. DOI: <https://dx.doi.org/10.4172/2573-4598.1000113>
10. Çiğdem MH, Mehmet ZA. Nutritional problems in children and solutions. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*. 2020;6(1):101-108. [дата обращения 2022 год 20 май]. Режим доступа: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/904376>
11. Есауленко ИЭ, Насташева ТЛ, Жданова ОА, Минакова ОВ, Логвинова ИИ, Ипполитова ЛИ. Регулярное питание в школе как фактор физического развития детей и подростков: результаты когортного исследования. *Вопросы Современной Педиатрии*. 2016;4:364-370. [дата обращения 2022 год 20 май]. Режим доступа: <https://www.scribd.com/document/433099212/College-Students-Eating-Habits-and-Knowledge-of-Nutritional-Requirements>
12. Sweta S, Sunita M. Malnutrition among school children of Lucknow. *International Journal of Science and Research*. 2014;3(6):1726-1729. [дата обращения 2022 год 17 май]. Режим доступа: https://www.ijsr.net/get_abstract.php?paper_id=2014536
13. Камилова РТ, Исакова ЛИ и др. Оценка физического развития и пищевого статуса детей Узбекистана. Метод. рекомендации (утв. МЗ РУз №012-3/334 от 18.09.2018 г.). Ташкент, 2018. 83 с.

References

1. Decree of the President of the Republic of Uzbekistan №УП-6099 «On measures for broad promotion of healthy lifestyle and further development of mass sports» of 30.10.2020. [date of access 2022 May 25]. Available from: <https://lex.uz/ru/docs/5077669>. (In Russ.)
2. Noura MS Eid. Child nutrition programs in kindergarten schools implemented by the Governmental sector and Global Nutrition consulting companies: A Systematic Review. *Current Research in Nutrition and Food Science*. 2018;(3):656-663. DOI: <https://dx.doi.org/10.12944/CRNFSJ.6.3.07>
3. Kristen MH, Aisha KY, Florencia LB. Early child development and nutrition: a review of the benefits and challenges of implementing integrated interventions. *Advances in Nutrition*. 2016;7(2):357-363. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.115.010363>
4. Kozhakhmetova A. Hygienic rationalization of nutrition of children and adolescents of school age. Author's thesis. ... cand. of medical sciences. 2017. с. 19-24. [date of access 2022 May 17]. Available from: <http://docplayer.com > 130041171-Kozhahmetova-ayg> (In Russ.)
5. Sam A, Brooke RN, Ju Y. College students eating habits and knowledge of nutritional requirements. *Journal of Nutrition and Human Health*. 2018;2(1):13-17. DOI: <https://dx.doi.org/10.35841/nutrition-human-health.2.1.13-17>
6. Olivier M, Augustin M, Lewis K. Predictive model for the risk of severe acute malnutrition in children. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2019;(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4740825>

7. Jagadish CD. Fast food consumption in children: A review. *Medical & Clinical Reviews*. 2015;1:1.
DOI: <https://doi.org/10.21767/2471-299X.1000001>
8. Sukmawati Hj. Sirajuddin. Assistance in child feeding influences the nutritional intake of stunting children: randomized control trial. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020;14(3):1985-1988.
DOI: <https://doi.org/10.37506/ijfimt.v14i3>
9. Abdulmoein EA, Wed Rasheed A, Dana AR, Bhaa MS. Associations between various nutritional elements and weight, height and BMI in children and adolescents. *Journal of Patient Care*. 2016;2:2.
DOI: <https://dx.doi.org/10.4172/2573-4598.1000113>
10. Çiğdem MH, Mehmet ZA. Nutritional problems in children and solutions. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*. 2020;6(1):101-108. [date of access 2022 May 20]. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/904376>
11. Esaulenko IE, Nastaushva TL, Zhdanova OA, Minakova OV, Logvinova AI, Ippolitova LI. Regular meals at school as a factor in the physical development of children and adolescents: the results of a cohort study. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2016;4:364-370. [date of access 2022 May 20]. Available from: <https://www.scribd.com/document/433099212/College-Students-Eating-Habits-and-Knowledge-of-Nutritional-Requirements> (In Russ.).
12. Sweta S, Sunita M. Malnutrition among schoolchildren of Lucknow. *International Journal of Science and Research*. 2014;3(6):1726-1729. [date of access 2022 May 17]. Available from: https://www.ijsr.net/get_abstract.php?paper_id=2014536
13. Kamilova RT, Isakova LI et al. Assessment of physical development and nutritional status of children in Uzbekistan. Methodological recommendations (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №012-3/334 of 18.09.2018). Tashkent, 2018. 83 p.

Информация об авторах / Information about the authors

Камилова Роза Толановна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией гигиены детей и подростков, Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0397-8261>

e-mail: rozakamilova@mail.ru

Носирова Акида Рахимджановна, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8885-8922>

e-mail: a.isokjonova@gmail.com

Камилов Жавлон Адхам угли, доктор философии (PhD), старший преподаватель кафедры пропедевтики ортопедической стоматологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0027-5170>

e-mail: jutex12@gmail.com

Исакова Лола Исаковна, доктор философии (PhD), старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2951-9776>

e-mail: lola.isakova.86@gmail.com

Roza T. Kamilova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Scientific Work, Head of Children and Adolescents Hygiene Laboratory, Research Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0397-8261>

e-mail: rozakamilova@mail.ru

Akida R. Nosirova, Senior Researcher, Research Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8885-8922>

e-mail: a.isokjonova@gmail.com

Zhavlion A. Ugli Kamilov, Doctor of Philosophy (PhD), Senior Lecturer, Propaedeutics of Orthopaedic Dentistry Department, Tashkent State Dental Institute

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0027-5170>

e-mail: jutex12@gmail.com

Lola I. Isakova, Doctor of Philosophy (PhD), Senior Researcher, Research Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2951-9776>

e-mail: lola.isakova.86@gmail.com

Автор ответственный за переписку / Corresponding author

Камилова Роза Толановна

e-mail: rozakamilova@mail.ru

Roza T. Kamilova

e-mail: rozakamilova@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 09.06.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 08.09.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Вторичная профилактика остеопоротических переломов в Республике Беларусь: DALY-анализ и экономическая эффективность

Г. Н. Романов¹, Э. В. Руденко, Э. Н. Платошкин¹, О. А. Романива²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

Резюме

Цель исследования. Рассчитать количество утраченных (в том числе здоровых) лет жизни у пациентов в возрасте 50 лет и старше с переломами проксимального отдела бедра (ПОБ) в Республике Беларусь на основании данных первичной заболеваемости и оценить экономическую эффективность терапевтической модели вторичной профилактики остеопоротических переломов.

Материалы и методы. Оценка потерь здоровья проведена с применением DALY-анализа на основании собственных эпидемиологических данных первичной заболеваемости ПОБ и представлена в человеко-годах утраченной (в том числе здоровой) жизни. В качестве терапевтической модели вторичной профилактики предложено назначение алендроновой кислоты (АК) пациентам после первичного перелома ПОБ. Оценка экономической эффективности выполнена на основании расчета стоимости одного года сохраненной (в том числе здоровой) жизни в соотношении с национальным ВВП на душу населения.

Результаты. В Республике Беларусь с учетом половозрастной структуры населения ожидается 2867 переломов ПОБ (из них 558 летальных случаев в течение первого года) у мужчин и 7921 (2382 летальных случая) у женщин в год. Общее количество утраченных (в том числе здоровых) лет жизни вследствие остеопоротического перелома ПОБ составит 8719,0 у мужчин и 8169,9 у женщин. Назначение АК пациентам с переломом ПОБ в возрасте 50 лет и старше позволит сохранить 1806,11 года здоровой жизни. Стоимость одного года сохраненной (в том числе здоровой) жизни составит 1044,2 бел. руб. у мужчин (6,5 % от ВВП на душу населения) и 1720,1 бел. руб. у женщин (10,8 % от ВВП).

Заключение. Назначение антирезорбтивной терапии в виде алендроновой кислоты мужчинам и женщинам в возрасте 50 лет и старше после первичного низкотравматического перелома ПОБ для предотвращения повторных остеопоротических переломов является высококоррелябельным и может учитываться при оценке порога вмешательства при лечении пациентов с остеопорозом в Республике Беларусь.

Ключевые слова: остеопороз, перелом проксимального отдела бедра, DALY-анализ, фармакоэкономика остеопороза

Вклад авторов. Романов Г.Н.: сбор материала, создание базы данных, анализ публикаций по теме статьи, анализ результатов исследования; Руденко Э.В.: концепция и организация исследования, аналитическая оценка содержания исследования; Платошкин Э.Н.: аналитическая оценка содержания исследования, обсуждение полученных результатов; Романива О.А.: статистическая обработка данных, подготовка статьи к публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. При проведении исследования стороннее финансирование и спонсорская поддержка не осуществлялась.

Для цитирования: Романов ГН, Руденко ЭВ, Платошкин ЭН, Романива ОА. Вторичная профилактика остеопоротических переломов в Республике Беларусь: DALY-анализ и экономическая эффективность. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):120–127. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-16>

Secondary prevention of osteoporotic fractures in the Republic of Belarus: DALY-analysis and cost-effectiveness

Heorhi N. Ramanau¹, Ema V. Rudenka,
Eric N. Platoshkin¹, Aksana A. Ramaniva²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

Abstract

Objective. To calculate the number of lost (including healthy) years of life in patients aged 50 years and older with proximal femur fractures (PF) in the Republic of Belarus based on primary incidence data and evaluate the cost-effectiveness of the therapeutic model for the secondary prevention of osteoporotic fractures.

Materials and methods. A comprehensive assessment of health losses was carried out using DALY analysis based on our own epidemiological data on the primary incidence of PF and is presented in years of life lost to due to premature mortality and the years lived with a disability. The alendronic acid (AA) prescription after a primary PF fracture was proposed for secondary prevention of PF fractures. The cost-effectiveness was calculated based on the cost of one saved (including healthy) year in relation to the national GDP per capita.

Results. In the Republic of Belarus taking into account sex and age structure of the population it is expected to have a total of 2867 PF fractures in men (558 atal cases during the first year) and 7921 (2382 fatal cases) in women per year. The total number of lost (including healthy) years of life due to osteoporotic PF fractures was 8719.0 in men and 8169.9 in women. The administration of AA after PF fracture will save 1806.11 years of healthy life. The cost of one saved (incl. healthy) year was 1044.2 BYN/year for men (6.5% of GDP per capita) and 1720.1 BYN/year for women (10.8% of GDP per capita).

Conclusion. Prescription of antiresorptive therapy in the form of alendronic acid to men and women aged 50 years and older after a osteoporotic PF fracture for prevention of recurrent osteoporotic fractures is highly cost-effective and can be considered when assessing the threshold of intervention in treating patients with osteoporosis in the Republic of Belarus.

Keywords: osteoporosis, femoral fractures, disability-adjusted life years (DALYs), cost-effectiveness analyses

Author contributions. Ramanau H.N.: collection of material, creation of a database, analysis of publications on the topic, analysis of research results; Rudenka E.V.: concept and design of the study, analytical evaluation of the content of the research; Platoshkin E.N.: analysis of publications on the research topic, discussion of the results; Ramaniva A.A.: statistical data analysis, preparation of the article for publication.

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

Funding. The study was conducted without third-party funding or sponsorship.

For citation: Ramanau HN, Rudenka EV, Platoshkin EN, Ramaniva AA. Secondary prevention of osteoporotic fractures in the Republic of Belarus: DALY-analysis and cost-effectiveness. Health and Ecology Issues. 2022;19(4):120–127. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-16>

Введение

Остеопороз является хроническим системным заболеванием костно-мышечной системы с высоким риском низкотравматических переломов. Наиболее высокий риск переломов ПОб наблюдается в возрасте старше 70 лет у лиц женского пола [1]. Учитывая увеличение продолжительности жизни, следует в дальнейшем ожидать рост переломов ПОб и, как следствие, увеличение не только медицинской, но и экономической нагрузки на отрасль здравоохранения.

Цель исследования

Рассчитать количество утраченных (в том числе здоровых) лет жизни у пациентов в возрасте 50 лет и старше с переломами ПОб в Республике Беларусь на основании данных первичной

заболеваемости и оценить экономическую эффективность внедрения терапевтической модели вторичной профилактики остеопоротических переломов.

Материалы и методы

Исходные данные для расчета годового количества низкотравматических переломов ПОб получены в результате проведенных собственных эпидемиологических исследований по первичной заболеваемости (инцидентности) [2]. На основании показателей первичной заболеваемости и демографических данных в Республике Беларусь на 01.01.2021 г. [3] было рассчитано количество переломов ПОб по пятилетнему интервалу у женщин и мужчин в возрасте 50 лет и старше (таблица 1).

Таблица 1. Стандартизированные показатели первичных переломов ПОб и расчетное количество ожидаемых переломов ПОб в год у мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше по возрастным интервалам

Table 1. The PF fractures incidence rate per 100 000 and the expected number of PF fractures per year by sex and age in people 50 years and older in Belarus

Возрастной период, лет	Первичные переломы ПОб (на 100 тыс. населения)		Население Республики Беларусь на 01.01.2021 г.		Прогнозируемое количество переломов ПОб в год	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
50–54	103	32	286 321	330 845	295	106
55–59	47,5	12,6	304 551	368 478	145	46

Окончание таблицы 1.
End of Table 1.

Возрастной период, лет	Первичные переломы ПОБ (на 100 тыс. населения)		Население Республики Беларусь на 01.01.2021 г.		Прогнозируемое количество переломов ПОБ в год	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
60–64	247	37	297 220	392 034	734	145
65–69	156	49,8	209 306	320 498	326	160
70–74	258	213	139 105	250 439	359	533
75–79	331	644	59 108	139 291	196	897
80–84	263	964	53 328	161 176	140	1 554
85+	2380	3880	28223	115469	672	4480

Комплексная оценка потерь здоровья проведена с применением DALY-анализа (DALY — *disability-adjusted life year* — «бремя болезни»). Согласно данной методике, потери здоровья, связанные с заболеваемостью и смертностью,

представляются в человеко-годах утраченной (в том числе здоровой) жизни [4]. Математический расчет показателя DALY проведен по формуле [5]:

$$\left\{ \frac{D C e^{\beta a}}{(\beta+r)^2} \left[e^{-(\beta+r)L} (1+(\beta+r)(L+a)) - (1+(\beta+r)a) \right] \right\}, \quad (1)$$

где D — степень тяжести состояния при переломе ПОБ;

a — значение середины возрастного интервала, к которому относится случай перелома ПОБ;

C и β — константы, определяющие статистический вес возраста;

r — ставка дисконта, равная 3 %;

e — основание натурального логарифма;

L — число лет жизни, в среднем утрачиваемых в результате одного случая заболевания или смерти, полученных с учетом ожидаемой продолжительности жизни лиц, достигших определенного возраста (таблица 2).

Таблица 2. Ожидаемая продолжительность жизни мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше по возрастным интервалам [6]

Table 2. Life expectancy by age of men and women at 50 years and older in Belarus [6]

Возрастной период, лет	Мужчины, лет	Женщины, лет
50–54	22,61	30,63
55–59	18,67	26,29
60–64	15,48	22,05
65–69	12,58	17,86
70–74	10,08	14,05
75–79	7,00	10,52
80–84	5,93	7,63
85–89	4,46	5,36

$$L = \frac{1}{N} \sum x \cdot d \cdot t, \quad (2)$$

где d — число случаев перелома ПОБ, зафиксированных для данного возрастного периода;

N — сумма значений количества случаев переломов ПОБ по всем возрастным периодам;

t — средняя длительность состояния для возрастного периода (лет).

Значение констант:

C = 0,16243; β = 0,04; r = 0,03.

Коэффициент степени тяжести D для расчета потерь вследствие смертности принимается равным 1. В ином случае применены коэффициенты D на основе системы экспертных оценок специалистов, которые составили для возраста 50–54 года — 0,203, 55–59 лет — 0,215, 60–64 года — 0,240, 65–69 лет — 0,252 и для возраста 70 лет и более — 0,276. Продолжительность «бремени болезни» при переломе ПОБ в определенной возрастной группе составило в возрасте 50–59 лет — 0,625, 60–64 года — 0,9, 65–69 лет — 1,25 и в возрасте 70 лет и старше — 1,25 [7].

В качестве модели терапевтического вмешательства определено назначение антирезорбтив-

ной терапии АК 1 раз в неделю в дозе 70 мг всем пациентам, перенесшим перелом ПОВ в возрасте 50 лет и старше. Стоимость терапии условно принята на основании средней цены, равной 6,3 бел. руб. (BYN), лекарственного средства «Алендроновая кислота», 70 мг, таблетки № 4 (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь), по данным открытых источников информации [8]. Оценка рентабельности стоимости одного года сохраненной (в том числе здоровой) жизни проведена с учетом стоимости валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения Республики Беларусь в 2020 г., которая составила 15962 бел. руб [9].

Результаты и обсуждение

Остеопоротические переломы ПОВ относятся к категории тяжелых травм, при этом частота летального исхода может составлять от 11 до 29 % в течение первого года [10]. В рамках настоящего исследования в качестве приближенных расчетов для оценки прогнозируемого количества смертельных случаев вследствие перелома ПОВ были взяты коэффициенты смертности, полученные литовскими авторами в течение двухлетнего наблюдения за пациентами с переломами ПОВ (J. Kurtinaitis et al., 2012) [11]. Результаты интерполяции данных на популяцию Республики Беларусь по расчету ожидаемого количества смертельных исходов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Ожидаемое количество смертельных исходов вследствие остеопоротических переломов ПОВ у мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше по возрастным интервалам
Table 3. Expected number of fatal cases due to PF osteoporotic fractures in men and women aged 50 years and older by age in Belarus

Возрастной интервал, лет	Прогнозируемое количество переломов ПОВ в год		Коэффициенты смертности у пациентов с переломами ПОВ в течение 12 мес. (на 100 человек с переломом ПОВ) [11]	Расчетное количество смертельных случаев в год по причине перелома ПОВ	
	муж.	жен.		муж.	жен.
50–54	295	106	9,4	28	10
55–59	145	46		14	4
60–64	734	145	11,3	83	16
65–69	326	160		37	18
70–74	359	533	22,7	81	121
75–79	196	897		44	204
80–84	140	1554	33,3	47	517
85+	672	4480		224	1492
Итого	2867	7921	—	558	2382

Максимальное количество переломов среди мужчин ожидается в периоде с 60 до 75 лет и старше 85, среди женщин — в возрасте 70 лет и старше. При этом наибольшее количество смертельных исходов у мужчин произойдет в возрасте 85 лет и старше, у женщин — в возрасте 80 лет и старше.

Таким образом, в год в Республике Беларусь ожидается 2867 переломов ПОВ у мужчин и 7921

у женщин. Смертельный исход в течение первого года после перелома может наступить у 558 мужчин и 2382 женщин.

С учетом результатов экспертных оценок (D) и продолжительности нахождения в этом состоянии (t) [7] получены коэффициенты DALY по полу и возрастному интервалу, а также количество утраченных (в том числе здоровых) лет жизни (таблица 4).

Таблица 4. Стандартизированные показатели годового количества утраченных (в том числе здоровых) лет жизни у мужчин и женщин по возрастным периодам с переломом ПОВ на основании DALY-анализа

Table 4. Standardized indicators of the annual number years of life lost to due to premature mortality and the years lived with a disability in men and women by age with PF fracture (DALY analysis)

Возрастной период, лет	Количество утраченных лет жизни (DALY-анализ)		Количество утраченных здоровых лет жизни (DALY-анализ)		Общее количество утраченных (в том числе здоровых) лет жизни на 100 тыс. населения соответствующего возрастного периода (абс. кол-во/кол-во на 100 тыс. населения)	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
50–54	75,4	61,9	66,9	29,4	142,3/49,7	91,3/27,6

Окончание таблицы 4
End of Table 4

Возрастной период, лет	Количество утраченных лет жизни (DALY-анализ)		Количество утраченных здоровых лет жизни (DALY-анализ)		Общее количество утраченных (в том числе здоровых) лет жизни на 100 тыс. населения соответствующего возрастного периода (абс. кол-во/кол-во на 100 тыс. населения)	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
55–59	26,9	22,1	33,0	12,8	59,9/19,7	34,9/9,5
60–64	95,1	78,3	156,5	37,8	251,6/84,7	116,1/29,6
65–69	94,2	77,6	64,5	38,7	158,7/75,8	116,3/36,3
70–74	554,7	457,5	65,5	118,8	620,2/445,9	576,3/230,1
75–79	832,8	684,8	32,0	178,9	864,8/1463,1	863,7/620,1
80–84	1851,0	1525,4	20,4	276,1	1871,4/3509,2	1801,5/1117,7
85+	461,5	3848,5	88,6	721,3	4750,1/16830,5	4569,8/3957,6
Итого	8191,6	6756,1	527,4	1413,8	8719,0/-	8169,9/-

Наибольшие значения стандартизированных показателей утраченных (в том числе здоровых) лет жизни отмечены у мужчин в возрасте 60–64 года и 75 лет и старше. Среди женщин этот показатель был максимальным в возрасте 80 лет и старше.

Таким образом, общее количество утраченных (в том числе здоровых) лет жизни вследствие остеопоротического перелома ПОВ составило 8719,0 у мужчин и 8169,9 — у женщин. На основании данных по половозрастной структуре населения впервые были рассчитаны ожидаемые стандартизированные показатели утраченных (в том числе здоровых) лет жизни вследствие перелома ПОВ на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста. Согласно данным литературных источников, пациенты, перенесшие перелом ПОВ, имеют в 1,9–2,5 раза выше риск развития повторного остеопоротиче-

ского перелома [12]. Назначение специфической антиостеопоротической терапии показано всем пациентам после перелома ПОВ, что снижает вероятность повторных переломов и показатели смертности [13].

Назначение АК в дозе 70 мг 1 раз в неделю на срок не менее 3 лет снижает риск повторного перелома бедра с 8,7 до 4,1 %. Для АК необходимое количество пролеченных пациентов по предотвращению одного случая перелома ПОВ в течение 3 лет составляет 22 (показатель NNT «the number needed to treat») [14]. На основании количества переломов в год, показателя NNT, а также значения коэффициентов DALY по заболеваемости и смертности было рассчитано число сохраненных (в том числе здоровых) лет жизни при условии назначения АК всем пациентам, перенесшим первичный остеопоротический перелом ПОВ (таблица 5).

Таблица 5. Число сохраненных (в том числе здоровых) лет жизни у мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше по возрастным периодам при условии назначения алендроновой кислоты после перенесенного перелома ПОВ

Table 5. The number of saved years of life lost due to premature mortality and the saved years lived with a disability in men and women aged 50 years and older by age in case of alendronic acid prescription after PF fracture

Возрастной период, лет	Общее количество пациентов с переломом ПОВ (муж/жен)	Лечение алендроновой кислотой, пациенто-лет (муж/жен)	Количество предотвращенных переломов за 3 года лечения (муж/жен)	DALY-индекс смерти (муж/жен)	DALY-индекс заболеваемости (муж/жен)	Число сохраненных (в том числе здоровых) лет жизни (муж/жен)
50–54	295/106	885/318	13,4/4,8	7,54/6,19	0,23/0,28	104,11/31,18
55–59	145/46	435/138	6,6/2,1	6,72/5,53	0,23/0,28	45,77/12,14
60–64	734/145	2202/435	33,4/6,6	5,95/4,90	0,21/0,26	205,49/33,99
65–69	326/160	978/480	14,8/7,3	5,23/4,31	0,20/0,24	80,49/33,13
70–74	359/533	1077/1599	16,3/24,2	4,58/3,78	0,18/0,22	77,79/97,01
75–79	196/897	588/2691	8,9/40,8	4,08/3,36	0,16/0,20	37,82/145,00

Окончание таблицы 5
End of Table 5

Возрастной период, лет	Общее количество пациентов с переломом ПОБ (муж/жен)	Лечение алендроновой кислотой, пациенто-лет (муж/жен)	Количество предотвращенных переломов за 3 года лечения (муж/жен)	DALY-индекс смерти (муж/жен)	DALY-индекс заболеваемости (муж/жен)	Число сохраненных (в том числе здоровых) лет жизни (муж/жен)
80–84	140/1554	420/4662	6,4/70,6	3,58/2,95	0,15/0,18	23,71/220,96
85+	672/4480	2016/13440	30,5/203,6	3,12/2,58	0,13/0,16	99,46/558,06
Итого	2867/7921	8601/23763	130,3/360,0	—	—	674,64/1131,47

Назначение АК у мужчин в возрасте 60–64 и старше 85 лет позволяет предотвратить около 64 повторных переломов в год или почти 50 % от всех переломов. Среди женщин максимальный эффект при назначении АК отмечен в возрасте 70 лет и старше и составил 339 переломов или 94,2 % от общего количества переломов.

Наибольшее количество сохраненных (в том числе здоровых) лет жизни при назначении АК у мужчин отмечено в возрасте от 60 до 65 лет

и составило 205,49. У женщин этот показатель максимальный в возрасте 75 лет и старше и общее количество сохраненных (в том числе здоровых) лет жизни составило 924,02. В сумме это позволит в дальнейшем сохранить 1806,11 года жизни. Далее была рассчитана стоимость одного года сохраненной (в том числе здоровой) жизни при условии назначения курса АК в соотношении к величине ВВП на душу населения в Республике Беларусь (таблица 6).

Таблица 6. Стоимость одного года сохраненной (в том числе здоровой) жизни у мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше, перенесших первичный перелом ПОБ, при условии назначения АК для вторичной профилактики переломов в течение 3 лет

Table 6. The cost of 1 year of life lost to due to premature mortality and the saved year lived with a disability in men and women at 50 years and older after PF fracture after alendronic acid prescription for 3 years

Возрастной период, лет	Курсовая стоимость лечения АК в возраст. группе, бел. руб.		Стоимость одного года сохраненной (в том числе здоровой) АК жизни, бел. руб.		Долевая стоимость одного года сохраненной (в том числе здоровой) жизни от ВВП на душу населения, %	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
50–54	72481,5	26044,2	696,2	835,4	4,4	5,2
55–59	35626,5	11302,2	778,4	931,4	4,9	5,8
60–64	180343,8	35626,5	877,6	1048,2	5,5	6,6
65–69	80098,2	39312,0	995,2	1186,6	6,2	7,4
70–74	88206,3	130958,1	1133,9	1350,0	7,1	8,5
75–79	48157,2	220392,9	1273,2	1520,0	8,0	9,5
80–84	34398,0	381817,8	1450,8	1728,0	9,1	10,8
85+	165110,4	1100736,0	1660,1	1972,5	10,4	12,4
Итого	704421,9	1946189,7	1044,2	1720,1	6,5	10,8

Максимальная курсовая стоимость лечения АК у мужчин отмечена в возрастном периоде 60–64 года, у женщин — в возрасте 85 лет и старше.

Таким образом, стоимость одного года сохраненной (в том числе здоровой) жизни при назначении АК пациентам после перенесенного перелома ПОБ в возрасте 50 лет и старше по возрастным периодам не превышает 12,4 % от ВВП на душу населения в Республике Беларусь.

Согласно фармакоэкономическим показателям, медицинские затраты являются обоснованными при стоимости вмешательства менее трехкратного ВВП на душу населения. Однако с учетом различных объемов национального ВВП и уровня дохода высокорентабельными являются вмешательства, которые сохраняют каждый год здоровой жизни при затратах меньше, чем валовой внутренний продукт на душу населения [15].

Заключение

Назначение антирезорбтивной терапии в виде АК мужчинам и женщинам Республики Беларусь в возрасте 50 лет и старше после первичного низкотравматического перелома ПОВ для предотвращения повторных остеопоротических переломов позволит сохранить 1806 лет здоро-

вой жизни. С учетом стоимости лекарственного средства отечественного производства и объема национального ВВП на душу населения предложенная модель является высокоэффективной и может учитываться при оценке порога вмешательства при лечении пациентов с остеопорозом в Республике Беларусь.

Список литературы

1. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Белова КЮ. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155-168.
2. Ramanau H, Chernyanin I, Rudenka E, Lesnyak O, Zakroyeva A, Bilezikian JP, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV, Kanis JA. Epidemiology of hip fracture in Belarus: development of a country-specific FRAX model and its comparison to neighboring country models. *Arch Osteoporos*. 2018 Apr 17;13(1):42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0454-4>
3. Половозрастная структура населения Республики Беларусь на 1 января 2021 г. и среднегодовая численность населения за 2020 год. Статистический бюллетень [Электронный ресурс]. Минск; 2018. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/5d5/5d516d1d43fb51a3c99498e5bfe616e3.pdf>
4. Schroeder SA. Incidence, prevalence, and hybrid approaches to calculating disability-adjusted life years. *Popul Health Metr*. 2012 Sep 12;10(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-19>
5. Методика комплексной оценки потерь здоровья в результате заболеваемости и смертности. Инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 26.06.2006 г., No 140-1105. Минск; 28 с. [дата обращения 2022 август 18]. Режим доступа: <http://m.med.by/methods/pdf/140-1105.pdf>
6. Демографический ежегодник Республики Беларусь. Статистический сборник [Электронный ресурс]. Минск; 2018. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bf1a9801c64e20888661f.pdf>
7. Предко НМ. Медико-социальная и экономическая оценка остеопороза у женского населения г. Минска. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2012;(1):57-63. [дата обращения 2022 август 18]. Режим доступа: http://mpcmt.belcmt.by/files/Site/Journal_2012/N_1/Nauch2_1_12.pdf
8. Фармацевтический информационно-производственный портал РУП «Белмедпрепараты» [Электронный ресурс].

- Минск: РУП «Белмедпрепараты»; 2018. [дата обращения 2022 август 28]. Режим доступа: https://belmedpreparaty.com/product/anut.php?anut_id=3
9. Производство валового внутреннего продукта [Электронный ресурс]. Минск; 2018. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: https://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-excel/Official_statistika/2021/GDP_production-211230.xlsx
 10. Haleem S, Lutchman L, Mayahi R, Grice JE, Parker MJ. Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury*. 2008;39(10):1157-1163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.03.022>
 11. Kurtinaitis J, Dadonienė J, Kvederas G, Porvaneckas N, Butėnas T. Mortality after femoral neck fractures: a two-year follow-up. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48(3):145-149. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina48030020>
 12. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M: Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000, 15: 721-739. DOI: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.721>
 13. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, Majumdar SR. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int*. 2011, 22: 983-991. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1411-2>
 14. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD001155. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001155.pub2>
 15. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, Lawes CM, Evans DB. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet*. 2003 Mar 1;361(9359):717-725. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12655-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12655-4)

References

1. Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KY. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medical, social and economic aspects of the problem (literature review). *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155-168. (in Russ.).
2. Ramanau H, Chernyanin I, Rudenka E, Lesnyak O, Zakroyeva A, Bilezikian JP, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV, Kanis JA. Epidemiology of hip fracture in Belarus: development of a country-specific FRAX model and its comparison to neighboring country models. *Arch Osteoporos*. 2018 Apr 17;13(1):42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0454-4>
3. Половозрастная структура населения Республики Беларусь на 1 января 2021 г. и среднегодовая численность населения за 2020 год. Statistical book [Electronic resource]. Минск; 2018. [Date of access 2022 Sept 19]. Available from: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/5d5/5d516d1d43fb51a3c99498e5bfe616e3.pdf> (in Russ.).

4. Schroeder SA. Incidence, prevalence, and hybrid approaches to calculating disability-adjusted life years. *Popul Health Metr*. 2012 Sep 12;10(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-19>
5. Methodology for a comprehensive assessment of health losses as a result of morbidity and mortality. Instructions for use: approved. Ministry of Health of the Republic of Belarus 26.06.2006, No 140-1105. Минск; 28 p. [Date of access 2022 Aug 19]. Available from: <http://m.med.by/methods/pdf/140-1105.pdf> (in Russ.).
6. Demographic yearbook of the Republic of Belarus. [Electronic resource] Statistical book. Минск; 2018. [Date of access 2022 Sept 19]. Available from: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bf1a9801c64e20888661f.pdf> (in Russ.).
7. Predko NM. Medico-social and economic evaluation of osteoporosis in the female population of Minsk. Issues of

organization and informatization of healthcare. 2012;(1):57-63. [Date of access 2022 Aug 19]. Available from: http://rnpcomt.belcmt.by/files/Site/Journal_2012/N_1/Nauch2_1_12.pdf (in Russ.).

8. Pharmaceutical industrial information portal "Belmedpreparaty" [Electronic resource]. Minsk; 2018. [Date of access 2022 Aug 19]. Available from: https://belmedpreparaty.com/product/anot.php?anat_id=3 (in Russ.).

9. Gross domestic product production [Electronic resource]. Minsk; 2018. [Date of access 2022 Sept 19]. Available from: https://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-excel/Oficial_statistika/2021/GDP_production-211230.xlsx (in Russ.).

10. Haleem S, Lutchman L, Mayahi R, Grice JE, Parker MJ. Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury*. 2008;39(10):1157-1163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.03.022>

11. Kurtinaitis J, Dadonienė J, Kvederas G, Porvanecas N, Butėnas T. Mortality after femoral neck fractures: a two-year follow-up. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48(3):145-149. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina48030020>

12. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M: Patients with prior fractures have an increased risk

of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15:721-739.

DOI: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.721>

13. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, Majumdar SR: Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int*. 2011; 22:983-991.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1411-2>

14. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD001155.

DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001155.pub2>

15. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, Lawes CM, Evans DB. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet*. 2003 Mar 1;361(9359):717-725.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12655-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12655-4)

Информация об авторах / Information about the authors

Романов Георгий Никитич, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-4153>

e-mail: heorhi.ramanau@gmail.com

Руденко Эмма Владимировна, д.м.н., профессор, Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4558-5930>

e-mail: rudenka.ema@gmail.com

Платошкин Эрик Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>

e-mail: platoshkin@list.ru

Романива Оксана Александровна, к.м.н., врач отделения аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4214>

e-mail: romanivaok@gmail.com

Heorhi N. Ramanau, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Internal Medicine No.2 with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-4153>

e-mail: heorhi.ramanau@gmail.com

Ema V. Rudenka, DMedSs, Professor, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4558-5930>

e-mail: rudenka.ema@gmail.com

Eric N. Platoshkin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>

e-mail: platoshkin@list.ru

Aksana A. Ramaniva, Candidate of Medical Sciences, Doctor of Allergology and Immunology Department, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4214>

e-mail: romanivaok@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Романов Георгий Никитич
e-mail: heorhi.ramanau@gmail.com

Heorhi N. Ramanau
e-mail: heorhi.ramanau@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 27.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 10.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Эффективность использования компьютерной программы «Рапнметрика» для диагностики и подбора лечения хронического болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника

Н. Н. Усова, А. П. Савостин, А. И. Савицкий

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность использования компьютерной программы «Рапнметрика» для диагностики и подбора лечения болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника.

Материалы и методы. Разработана компьютерная программа «Рапнметрика» для диагностики и подбора лечения болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника. Путем двунаправленного нерандомизированного контролируемого исследования проведена оценка ее эффективности с помощью телефонного интервью с 42 пациентами. Для сравнения проведен телефонный опрос 47 пациентов, в лечении которых не была использована программа «Рапнметрика».

Результаты. Показана эффективность использования программы «Рапнметрика» для диагностики и подбора лечения пациентов с болями в спине. В основной группе уменьшение болевого синдрома имело тенденцию к отличию за счет увеличения числа пациентов, у которых боль купировалась более чем на 50 % и полностью исчезла ($p = 0,09$ согласно двухстороннему точному критерию Фишера). У пациентов, пролеченных с помощью алгоритмов программы «Рапнметрика», произошло восстановление сна из-за уменьшения болевого синдрома: изменения сохранялись в 12 случаях (28,6 %), а в группе сравнения изменения сна оставались у 24 пациентов (51,1 %) ($p = 0,05$ согласно двухстороннему точному критерию Фишера). На фоне эффективного купирования боли у пациентов, использовавших программу «Рапнметрика», произошло уменьшение применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (17 пациентов (40,5 %) основной группы против 36 пациентов (76,6 %) группы сравнения; $p = 0,001$ согласно двухстороннему точному критерию Фишера). При этом на необходимость консультации невролога указывали только 8 пациентов (19,1 %) основной группы и 30 человек (63,8 %) из группы сравнения ($p < 0,001$ согласно двухстороннему точному критерию Фишера).

Заключение. Показана эффективность применения компьютерной программы «Рапнметрика» для диагностики и подбора лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника на амбулаторном приеме в отношении их нуждаемости в использовании НПВП, необходимости дополнительной консультации невролога, а также эффективного купирования нарушений сна, обусловленных болью.

Ключевые слова: лечение боли в спине, компьютерная программа «Рапнметрика»

Вклад авторов. Усова Н.Н., Савостин А.П., Савицкий А.И.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Усова Н.Н.: обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по договору № 3/2020 от 01.10.2020 г. с главным управлением здравоохранения Гомельского областного исполнительного комитета по заданию «Разработать и внедрить программное обеспечение для диагностики нейропатического хронического болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника с вариантами подбора противоболевой адьювантной терапии».

Для цитирования: Усова НН, Савостин АП, Савицкий АИ. Эффективность использования компьютерной программы «Рапнметрика» для диагностики и подбора лечения хронического болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):128–135. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-17>

The effectiveness of using “Painmetrica” software for the diagnosis and selection of treatment for chronic pain syndrome in degenerative diseases of the spine

Natallia N. Usova, Andrei P. Savostin, Alexander I. Savitsky

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness of using the “Painmetrica” software for the diagnosis and selection of treatment for pain in degenerative diseases of the spine.

Materials and methods. Software “Painmetrica” was developed for the diagnosis and selection of treatment for pain in degenerative diseases of the spine. Through a bidirectional nonrandomized controlled trial, its effectiveness was evaluated using telephone interviews with 42 patients. For comparison, a telephone interview was conducted with 47 patients for whom the Painmetrica program had not been used in the treatment.

Results. The effectiveness of using “Painmetrica” software for the diagnosis and selection of treatment for patients with back pain was demonstrated. In the main group, the decrease in pain syndrome tended to differ due to an increase in the number of patients in whom pain was relieved by more than 50% and completely disappeared ($p = 0,09$ according to the two-tailed Fisher’s exact test). Patients treated with Painmetrica algorithms experienced sleep recovery due to a decrease in pain: changes persisted in 12 cases (28,6%), while in the comparison group, sleep changes remained in 24 patients (51,1%) ($p=0,05$ according to two-tailed Fisher’s exact test). Against the background of effective pain relief in patients who used Painmetrica, there was a decrease in the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (17 patients (40,5%) of the main group versus 36 patients (76,6%) of the control group, $p = 0,001$ according to the two-tailed Fisher’s exact test). At the same time, only 8 patients (19.1%) in the main group and 30 patients (63.8%) in the comparison group ($p < 0.001$ according to Fisher’s two-sided exact test) indicated the need to consult a neurologist.

Conclusion. The effectiveness of the use of “Painmetrica” software for the diagnosis and selection of treatment of patients with degenerative diseases of the spine on an outpatient basis in relation to the need for patients to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the need for additional consultation of a neurologist, as well as effective relief of sleep disorders caused by pain were demonstrated.

Keywords: back pain treatment, “Painmetrika” software

Author contributions. Usova N.N., Savostin A.P., Savitsky A.I.: concept and design of the study, collection of material and creation of a database of samples, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, data discussion; Usova N.N.: a review of publications on the topic of the article.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out as a part of research work under contract No. 3/2020 dated 01.10.2020 with the main health department of the Gomel Regional Executive Committee on the assignment «Develop and implement software for diagnosing neuropathic chronic pain syndrome in degenerative diseases of the spine with options for selecting painkillers adjuvant therapy».

For citation: Usova NN, Savostin AP, Savitsky AI. The effectiveness of using “Painmetrica” software for the diagnosis and selection of treatment for chronic pain in degenerative diseases of the spine. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):128–135. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-17>

Введение

В настоящее время считается, что около 84 % взрослого населения хотя бы раз в жизни испытывали боли в пояснице [1]. Пациенты, которые испытывали боль в спине более четырех недель (острый период), часто переходят в подострый период болезни (от 4 до 12 недель), что впоследствии может закончиться формированием хронического болевого синдрома (более 12 недель). По данным разных авторов, это происходит в 10–20 % случаев [2, 3].

Боль в спине, в основном в нижней части спины, является огромной глобальной проблемой здравоохранения, которая тесно связана с нарушением жизнедеятельности и трудовыми

ограничениями и является одной из основных причин инвалидности во всем мире [4].

Частота болей в пояснице варьирует от 22 до 48 %. Так, согласно национальному исследованию здоровья, проведенному в США, 26 % участников отмечали боли в пояснице, продолжавшиеся, по крайней мере, один день за последние три месяца [5].

В настоящее время в лечении болей в нижней части спины используются различные консервативные и хирургические методики. Развитие методов нейровизуализации, уточнение морфологического субстрата болевого синдрома и появление новых методов и техник оперативных вмешательств обусловило увеличение числа

операций на позвоночнике. Однако при повышении оперативной активности частота рецидивов болей в спине или ногах через 2 года после операции увеличилась от 5 до 36 % [6].

В настоящее время выделяют так называемые «желтые флаги» или психосоциальные предикторы хронизации болевого синдрома, к которым относят: депрессивные расстройства, фоновую хроническую боль другой локализации; избегание пугающих ситуаций, пассивное преодоление стресса, «болевое» поведение (усугубление ощущений, связанных с болью и функциональными нарушениями), плохую оценку собственного состояния здоровья (кинезиофобия), пассивное ожидание лечения [7, 8, 9, 10]. В связи с этим в клиниках боли США и Европы психологическое консультирование входит в программу предоперационной диагностики пациента с болью в нижней части спины и работа проводится в рамках мультидисциплинарной бригады.

Консервативное лечение хронического болевого синдрома носит ряд специфических черт. Так, при увеличении длительности болевого синдрома все меньший эффект наблюдается от применения НПВП, а при хронических болях в спине невысока эффективность наркотических анальгетиков. При пролонгированном использовании указанных лекарственных средств на первый план выходят их побочные эффекты (гастро- и кардиотоксичность), а также вопросы возникновения наркотической зависимости.

Специалисты всего мира в терапии болевых синдромов пользуются трехступенчатой схемой ВОЗ, которая вошла в протоколы лечения онкологической и неонкологической боли Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Однако данная схема достаточно ограниченно работает при центральных и хронических механизмах болевых синдромов.

При хронической невропатической боли коллективами экспертов рекомендовано применять так называемые адъюванты: трициклические антидепрессанты, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, прегабалин [11]. При назначении адъювантной лекарственной терапии необходимо учитывать психологические особенности пациента (наличие тревоги, депрессии), ведущие характеристики болевого синдрома (нейропатический компонент боли, особенности болевого фенотипа), противопоказания и побочные эффекты при использовании указанных групп препаратов.

Широкое использование адъювантной терапии у пациентов на амбулаторном приеме врача общей практики затрудняется объективными и субъективными причинами. К объективным причинам относятся большое количество пациентов и короткое время приема, которые значительно

сужают рамки общения и затрудняют психодиагностику и учет индивидуальных характеристик болевого синдрома у конкретного пациента. Субъективные трудности связаны с боязнью докторов назначать сильнодействующие рецептурные препараты, нежеланием титровать и подбирать дозировку, необходимостью объяснять пациенту возможные побочные эффекты.

Указанные особенности хронического болевого синдрома в спине и способы его лечения обусловили необходимость разработки автоматизированного инструмента анализа индивидуальных характеристик хронической боли и алгоритмизации схем лечения.

Цель исследования

Оценить эффективность использования компьютерной программы «Rainметрика» для диагностики и подбора лечения болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника.

Материалы и методы

Авторами была разработана компьютерная программа «Rainметрика», которая предназначена для диагностики выраженности и характеристик болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника, а также наличия и выраженности тревоги и депрессии у данной группы пациентов. Для написания программы выбран язык Visual C#, который является реализацией языка C# корпорацией Майкрософт. База данных создана на основании Microsoft Access, которая имеет широкий спектр функций, включая связанные запросы, связь с внешними таблицами и базами данных.

С помощью данной программы пациент тестируется по числовой аналоговой шкале боли, опроснику DN4 для выявления невропатической боли и госпитальной шкале депрессии и тревоги HADS [11, 12, 13]. На основе полученных результатов программа формирует заключение с вариантами и схемами лечения для врача, которые основаны на приказах и клинических протоколах Министерства здравоохранения Республики Беларусь [14, 15]. В соответствии с ними врач назначает пациенту лечение.

В соответствии с полученными результатами тестирования пациентов, в алгоритм прописана рекомендация при острой и подострой ноцицептивной боли принимать НПВП (ибупрофен, диклофенак, кетопрофен, мелоксикам, целекоксиб) и центральные миорелаксанты (толперизон, тизанидин, тиаколхикозид).

При выраженной боли по численной аналоговой шкале добавляют глюкокортикостероиды — метилпреднизолон, преднизолон и ангиопротекторы — L-лизина эсцинат.

В категории «острая и подострая нейропатическая боль» к рекомендациям добавлены противоэпилептические средства (карбамазепин, габапентин, прегабалин) и антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин, дулоксетин).

При хронической ноцицептивной боли используют НПВП длительного действия (мелоксикам, целекоксиб) и адьюванты в зависимости от уровня тревоги и депрессии.

При хронической нейропатической боли используются следующие адьюванты: карбамазепин, габапентин, прегабалин, амитриптилин, венлафаксин, дулоксетин. При наличии тревоги предпочтение отдается следующим адьювантам: габапентин, прегабалин. При наличии депрессии преимущественно рекомендовано использовать амитриптилин, флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, дулоксетин.

Решение о назначении того или иного лекарственного препарата принимается лечащим

врачом с учетом сопутствующих заболеваний и побочных эффектов.

В программе имеется база данных, в которой сохраняются результаты обследования всех пациентов, что позволяет наблюдать динамику интенсивности и характеристик болевого синдрома и выраженности депрессии и тревоги.

В первую очередь данная программа предназначена для врачей общей практики амбулаторного звена для облегчения работы и снижения затрат времени на подбор и прописывание схем лечения адьювантной терапии при хроническом болевом синдроме и нейропатической боли. Программа зарегистрирована в Национальном центре интеллектуальной собственности (свидетельство о регистрации компьютерной программы №1446 от 05.10.2021 г.). Интерфейс программы представлен на рисунке 1.

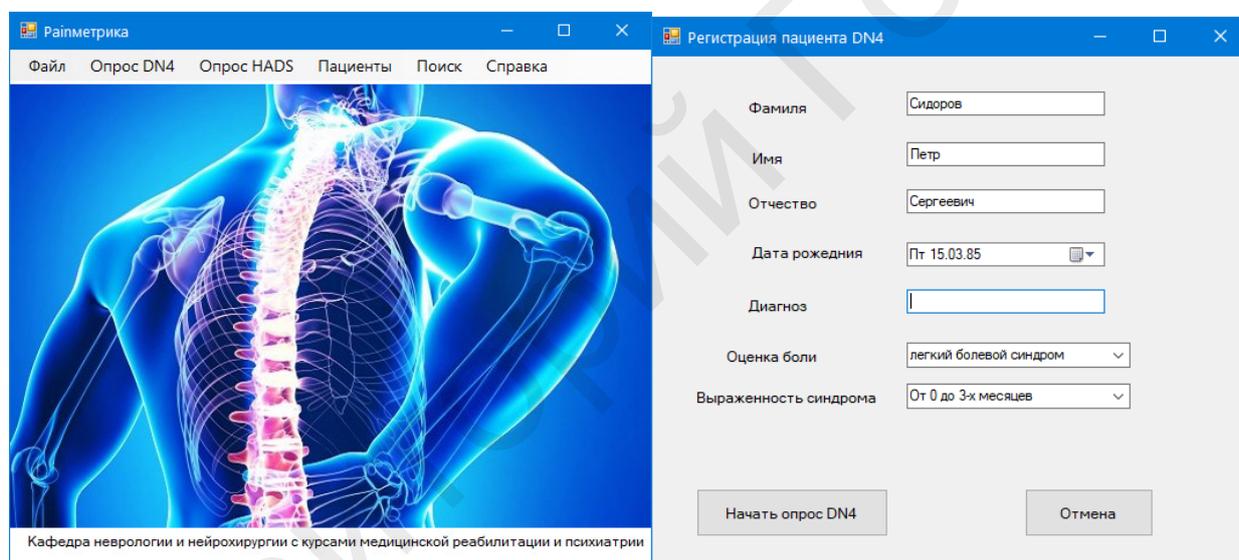


Рисунок 1. Внешний вид окон компьютерной программы «Painmetrika»
Figure 1. The layout of the windows of "Painmetrika" software

Программный пакет «Painmetrika» поставлен на рабочие места шести врачей общей практики и неврологов в двух филиалах Гомельской городской центральной поликлиники.

Для определения эффективности программы было проведено двунаправленное нерандомизированное контролируемое исследование, в ходе которого проведен телефонный катamnестический опрос 42 пациентов (основная группа, средний возраст — $51,4 \pm 14,5$ года, 31 женщина, 11 мужчин), которым была выполнена оценка характеристик хронического болевого синдрома и подобрано лечение с помощью компьютерной программы «Painmetrika». Кроме того, по тем же вопросам было проведено телефонное интервью 47 случайно отобранных пациентов (группа

сравнения, средний возраст — $50,1 \pm 12,9$ года, 27 женщин, 20 мужчин), которые проходили амбулаторное лечение в тех же филиалах, но без использования программы «Painmetrika». Информация о характеристиках болевого синдрома до лечения в основной группе была получена из электронной базы программы «Painmetrika». В группе сравнения данные были взяты из карт амбулаторных пациентов, причем в большинстве случаев информация была неполной в связи с отсутствием системной оценки характеристик болевого синдрома лечащими врачами.

В анкету опроса входили следующие вопросы:

1. Беспокоят ли вас боли в спине в настоящее время? Да/нет.

2. На сколько процентов уменьшились боли во время лечения — 25 %, 50 %, 75 %, 100 %?

3. Вы выполняли все рекомендации врача, приняли весь курс лечения?

4. Есть ли у вас нарушения сна, связанные с болью?

5. Принимаете ли вы сейчас обезболивающие? Если да, то какие.

6. Нужна ли вам сейчас консультация невролога?

При проведении исследования описаны нозологические формы у пациентов обследованных групп, а также даны характеристики длительности и выраженности болевого синдрома, который наблюдался в начале лечения.

Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения до лечения
Table 1. Characteristics of patients of the main and comparison groups before treatment

Показатель	Основная группа, n = 42	Группа сравнения, n = 47	p
Возраст, лет	51,4 ± 14,5 года	50,1 ± 12,9 года	NS
Распределение диагнозов пациентов			
Поражение межпозвоночных дисков шейных отделов (M50)	1 пациент (2,4 %)	2 пациента (4,3 %)	NS
Поражение межпозвоночных дисков других отделов (M51)	9 пациентов (21,4 %)	11 пациентов (23,4 %)	NS
Другие дорсопатии, не классифицированные в других рубриках (M53)	14 пациентов (33,3 %)	14 пациентов (29,8 %)	NS
Дорсалгия (M54)	18 пациентов (42,9 %)	21 пациент (44,7 %)	NS
Длительность болевого синдрома			
Острая и подострая боль (менее 3 мес.)	12 пациентов (28,6 %)	10 пациентов (21,3 %)	NS
Хронический болевой синдром (3 мес. и более)	30 пациентов (71,4 %)	37 пациентов (78,7 %)	NS
Выраженность болевого синдрома			
Легкий болевой синдром (ВАШ 1–3 балла)	3 пациента (7,1 %)	2 пациента (4,3 %)	NS
Умеренный болевой синдром (ВАШ 4–6 баллов)	29 пациентов (69,04 %)	33 пациента (70,2 %)	NS
Выраженный болевой синдром (ВАШ 7–10 баллов)	10 пациентов (23,8 %)	12 пациентов (25,5 %)	NS
Патогенетический подтип болевого синдрома			
Ноцицептивная боль	19 пациентов (45,2 %)	Нет информации	—
Нейропатическая боль	23 пациента (54,8 %)	Нет информации	—

Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, распределению диагнозов, длительности и характеристикам болевого синдрома до лечения. Определить по записям лечащих врачей патогенетический подтип болевого синдрома было невозможно, а при

использовании программы «Rainметрика» он был указан.

Сопутствующая патология пациентов основной группы и группы сравнения представлена в таблице 2.

Таблица 2. Сопутствующая патология пациентов основной группы и группы сравнения
Table 2. Concomitant pathology of patients of the main and comparison groups

Показатель	Основная группа, n = 42	Группа сравнения, n = 47	p
Артериальная гипертензия	16 пациентов (38,1 %)	12 пациентов (25,5 %)	NS
Ишемическая болезнь сердца	11 пациентов (26,2 %)	2 пациента (4,3 %)	0,008
Последствия инфаркта головного мозга	1 пациент (2,4 %)	1 пациент (2,1 %)	NS
Дисциркуляторная энцефалопатия	5 пациентов (11,9 %)	2 пациента (4,3 %)	NS
Мастопатия	5 пациентов (11,9 %)	2 пациента (4,3 %)	NS
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	1 пациент (2,4 %)	—	NS
Язвенная болезнь желудка	2 пациента (4,7 %)	—	NS
Сахарный диабет	2 пациента (4,7 %)	1 пациент (2,1 %)	NS

Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по распределению сопутствующих диагнозов, кроме преобладания в основной группе пациентов с ишемической болезнью сердца.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы «Statistica» 12.0 (Statsoft, США). Количественные данные были представлены при соответствии закону нормального распределения — в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также в виде абсолютных цифр и процентов. При сравнении качественных признаков, учитывая маленький объем групп, использовался двухсторонний точный критерий Фишера. Критический уровень значимости, принятый при проверке статистических гипотез — $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов катamnестического телефонного опроса.

При оценке ответов на вопрос «Беспокоят ли вас боли в спине в настоящее время?» выяснено, что в основной группе у 16 пациентов (38,1 %) болевого синдрома не было, а у 26 (61,9 %) болевой синдром сохранялся, в группе сравнения только 12 человек (25, 5 %) не отмечали болевого синдрома, а у 35 (74,5 %) боли сохранялись (χ^2 , $p = 0,2$). Распределение степени уменьшения болевого синдрома у пациентов обеих групп представлено в таблице 3.

Таблица 3. Степень уменьшения болевого синдрома у пациентов выделенных групп
Table 3. The degree of pain reduction in patients of selected groups

Показатель, %	Основная группа, n = 42	Группа сравнения, n = 47	p
0	1 пациент (2,4 %)	1 пациент (2,1 %)	NS
25	7 пациентов (16,7 %)	16 пациентов (34,0 %)	0,08
50	9 пациентов (21,4 %)	10 пациентов (21,3 %)	NS
75	9 пациентов (21,4 %)	8 пациентов (17,0 %)	NS
100	16 пациентов (38,1 %)	12 пациентов (25,5 %)	NS

Таким образом, в основной группе пациентов число лиц с уменьшением болевого синдрома на 25 % от исходного имело тенденцию к уменьшению по сравнению с такой же категорией пациентов группы сравнения ($p = 0,08$ согласно двухстороннему точному критерию Фишера).

При совокупном анализе количества пациентов, у которых боль купировалась после лечения на 50 % и более, также наблюдалась тенденция к большему числу таких лиц в основной группе ($p = 0,09$ согласно двухстороннему точному критерию Фишера).

При этом в основной группе объем выполненных рекомендаций был оценен пациентами следующим образом: «выполнены в полном объеме» — 32 пациента (76,2 %), «выполнены не полностью» — 10 случаев (23,8 %); в группе сравнения: «выполнены в полном объеме» — 42 пациента (89,5 %), «выполнены не полностью» — 5 случаев (10,6 %), $p = 0,1$. Уровень приверженности в основной группе объяснялся использованием в лечении пациентов адьювантной терапии противоболевыми антидепрессантами и антиконвульсантами, что подразумевало более медленное наступление эффекта и длительный курс лечения.

У пациентов, пролеченных с помощью алгоритмов программы «Rainметрика», произошло

восстановление сна на фоне уменьшения болевого синдрома. Так, изменения сна сохранялись только в 12 случаях (28,6 %) в основной группе, а в группе сравнения они оставались у 24 пациентов (51,1 %), что было значимо больше при сравнении с основной группой ($p = 0,05$ согласно двухстороннему точному критерию Фишера).

Также использование алгоритмов программы «Rainметрика» в подборе противоболевого лечения привело к уменьшению объема применяемых обезболивающих, в частности НПВП. Так, периодически применяли НПВП 17 пациентов (40,5 %) основной группы и 36 пациентов (76,6 %) группы сравнения, что также значимо различалось ($p = 0,001$ согласно двухстороннему точному критерию Фишера).

Важно отметить, что применение компьютерной программы «Rainметрика» позволило эффективно провести лечение пациентов непосредственно врачом общей практики без привлечения специалистов, в частности неврологов. На необходимость консультации невролога указывали только 8 пациентов (19,1 %) из основной группы и 30 человек (63,8 %) из группы сравнения ($p < 0,001$ согласно двухстороннему точному критерию Фишера).

Заключение

Катамнестическое исследование выбранного лечения у пациентов с хроническим болевым синдромом при дегенеративных заболеваниях позвоночника при помощи программы «Rainметрика» показало эффективность ее применения. Пациенты, пролеченные с использованием персонализированного подбора лечения, значимо реже нуждались в использовании НПВП. Также у

лиц, в лечении которых использовались алгоритмы программы, в меньшем количестве случаев наблюдались нарушения сна из-за боли. Важным результатом работы явилось то, что большинство пациентов, у которых была применена программа «Rainметрика», после прохождения курса лечения не нуждались в дополнительной консультации невролога, что позволяет широко использовать ее в работе врача общей практики.

Список литературы

- Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, Williams G, Smith E, Vos T, Barendregt J, Murray C, Burstein R, Buchbinder R. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):968-974. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204428>
- Лихачев СА, Усова НН, Савостин АП, Линков МВ. Синдром центральной сенситизации (обзор литературы). *Мед новости*. 2018;1:14-19.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin*. 2010;24(6):769-781. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>
- Srinath K Reddy. Global Burden of Disease Study 2015 provides GPS for global health 2030. *Lancet*. 2016;388(10053):1448-1449. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31743-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31743-3)
- Richard A Deyo, Sohail K Mirza, Brook I Martin. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U.S. national surveys. *Spine*. 2006 Nov 1;31(23):2724-2727. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000244618.06877.cd>
- P C Jutte, R M Castelein Complications of pedicle screws in lumbar and lumbosacral fusions in 105 consecutive primary operations. *Eur Spine J*. 2002 Dec;11(6):594-598. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-002-0469-8>
- Eugene J Carragee, Todd F Alamin, Jonathan L Miller, John M Carragee. Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain. *Spine J*. Jan-Feb 2005;5(1):24-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.05.250>
- Rand M Voorhies, Xiaozhang Jiang, Najeeb Thomas. Predicting outcome in the surgical treatment of lumbar radiculopathy using the Pain Drawing Score, McGill Short Form Pain Questionnaire, and risk factors including psychosocial issues and axial joint pain. *Spine J*. Sep-Oct 2007;7(5):516-524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2006.10.013>

- Ashley B McKillop, Linda J Carroll, Michele C Battié. Depression as a prognostic factor of lumbar spinal stenosis: a systematic review. *Spine J*. 2014 May 1;14(5):837-846. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.09.052>
- Arthur K Young, Benjamin K Young, Lee H Riley 3rd, Richard L Skolasky. Assessment of presurgical psychological screening in patients undergoing spine surgery: use and clinical impact. *J Spinal Disord Tech*. 2014 Apr;27(2):76-79. DOI: <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e31827d7a92>
- Давыдов ОС, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Абузарова ГР, Амелин АВ и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российской общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;4:5-41. DOI: <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>
- Бахтгадзе МА, Лусникова ИВ, Канаев СП, Расстригин СН. Боль в нижней части спины: какие шкалы и опросники выбрать? *Российский журнал боли*. 2020;18(1):22-28. DOI: <https://doi.org/10.17116/pain20201801122>
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-370. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)», 18 января 2018 г. №8 [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 Июль 21]. Режим доступа: <https://normativka.by/lib/document/73110>
- Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении клинического протокола диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с хронической неонкологической болью», 17 октября 2014 г. № 1070 [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 Июль 21]. Режим доступа: <https://normativka.by/lib/document/47162>

References

- Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, Williams G, Smith E, Vos T, Barendregt J, Murray C, Burstein R, Buchbinder R. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):968-974. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204428>
- Lihachev SA, Usova NN, Savostin AP, Linkov MV Central sensitization syndrome. *Med novosti*. 2018;1:14-19.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin*. 2010;24(6):769-781. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>
- Srinath K Reddy. Global Burden of Disease Study 2015 provides GPS for global health 2030. *Lancet*. 2016;388(10053):1448-1449. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31743-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31743-3)
- Richard A Deyo, Sohail K Mirza, Brook I Martin. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U.S. national surveys. *Spine*. 2006 Nov 1;31(23):2724-2727. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000244618.06877.cd>

- P C Jutte, R M Castelein Complications of pedicle screws in lumbar and lumbosacral fusions in 105 consecutive primary operations. *Eur Spine J*. 2002 Dec;11(6):594-598. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-002-0469-8>
- Eugene J Carragee, Todd F Alamin, Jonathan L Miller, John M Carragee. Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain. *Spine J*. Jan-Feb 2005;5(1):24-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.05.250>
- Rand M Voorhies, Xiaozhang Jiang, Najeeb Thomas. Predicting outcome in the surgical treatment of lumbar radiculopathy using the Pain Drawing Score, McGill Short Form Pain Questionnaire, and risk factors including psychosocial issues and axial joint pain. *Spine J*. Sep-Oct 2007;7(5):516-524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2006.10.013>
- Ashley B McKillop, Linda J Carroll, Michele C Battié. Depression as a prognostic factor of lumbar spinal stenosis: a

systematic review. *Spine J.* 2014 May 1;14(5):837-846.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.09.052>

10. Arthur K Young, Benjamin K Young, Lee H Riley 3rd, Richard L Skolasky. Assessment of presurgical psychological screening in patients undergoing spine surgery: use and clinical impact. *J Spinal Disord Tech.* 2014 Apr;27(2):76-79.

DOI: <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e31827d7a92>

11. Davydov OS, Yahno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Abuzarova GR, Amelin AV, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain.* 2018;4:5-41.

DOI: <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>

12. Bakhtadze MA, Lusnikova IV, Kanaev SP, Rasstrigin SN. Pain in the lower back: which scales and questionnaires to choose? *Russian Journal of Pain.* 2020;18(1):22-28.

DOI: <https://doi.org/10.17116/pain20201801122>

13. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370.

DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

14. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus «On approval of the clinical protocol «Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)», January 18, 2018 No. 8 [Electronic resource]. [accessed 2022 July 21]. Access mode: <https://normativka.by/lib/document/73110>

15. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus «On approval of the clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients (adult population) with chronic non-oncological pain», October 17, 2014 No. 1070 [Electronic resource]. [accessed 2022 July 21]. Access mode: <https://normativka.by/lib/document/47162>

Информация об авторах / Information about the authors

Усова Наталья Николаевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии, ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2575-4055>

e-mail: nata_usova@mail.ru

Савостин Андрей Павлович, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии, ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2566-2137>

e-mail: star-pat@mail.ru

Савицкий Александр Иванович, ассистент кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-471X>

e-mail: micron@tut.by

Natallia N. Usova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with the courses of Medical Rehabilitation, Psychiatry and with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2575-4055>

e-mail: nata_usova@mail.ru

Andrei P. Savostin, Assistant Lecturer at the Department of Neurology and Neurosurgery with the courses of Medical Rehabilitation, Psychiatry and with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2566-2137>

e-mail: star-pat@mail.ru

Alexander I. Savitsky, Assistant Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-471X>

e-mail: micron@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Усова Наталья Николаевна

e-mail: nata_usova@mail.ru

Natallia N. Usova

e-mail: nata_usova@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 12.07.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 18.07.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



Результаты реваскуляризации миокарда с использованием двух внутренних грудных артерий в условиях общей анестезии

Г. В. Удовенко¹, Д. В. Осипенко², С. П. Саливончик¹,
А. А. Скороходов¹, В. В. Лавочкин¹, О. В. Чиркова¹

¹Гомельский областной клинический кардиологический центр, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность использования двух внутренних грудных артерий при реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента старше 18 лет, прооперированные по поводу стенозирующего атеросклероза коронарных артерий с использованием в качестве аутотрансплантатов двух внутренних грудных артерий. Оценена частота развития послеоперационных осложнений с учетом предложенных критериев отбора пациентов.

Результаты. Продемонстрировано отсутствие роста количества послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде при использовании для реваскуляризации двух внутренних грудных артерий.

Заключение. Выполнение коронарного шунтирования с использованием двух внутренних грудных артерий в условиях общей многокомпонентной сбалансированной анестезии является эффективным и безопасным методом реваскуляризации миокарда, который при определенном отборе пациентов не повышает риски развития осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, шунтирование коронарной артерии, бимаммарное коронарное шунтирование, аутоартериальная реваскуляризация миокарда

Вклад авторов. Удовенко Г.В., Осипенко Д.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование; Скороходов А.А.: редактирование, обсуждение данных; Лавочкин В.В., Чиркова О.В.: обзор публикаций по теме статьи; Саливончик С.П.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Удовенко ГВ, Осипенко ДВ, Саливончик СП, Скороходов АА, Лавочкин ВВ, Чиркова ОВ. Результаты реваскуляризации миокарда с использованием двух внутренних грудных артерий в условиях общей анестезии. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):136–142. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-18>

Results of myocardial revascularization using two thoracic internal arteries under general anesthesia

Hennadzi V. Udovenka¹, Dzmitry V. Osipenko², Sergey P. Salivonchik¹,
Aliaksandr A. Skarakhodau¹, Vitaly V. Lavachkin¹, Olga V. Chirkova¹

¹Gomel Regional Clinical Cardiological Center, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the efficiency and safety of using two thoracic internal arteries during myocardial revascularization.

Materials and methods. The study included 32 patients over 18 years of age who were operated on for coronary artery diseases using two internal arteries as an auto-graft. The incidence of postoperative complications was assessed taking into account the proposed criteria for selecting patients.

Results. No increase in the number of postoperative complications in the early postoperative period was detected during bilateral internal thoracic artery coronary artery bypass graft.

Conclusion. Coronary bypass grafting using two internal thoracic arteries under general multicomponent balanced anesthesia is an effective and safe method of myocardial revascularization. It does not increase the risk of complications in the postoperative period with proper selection of patients.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, bilateral internal thoracic coronary artery bypass grafting, autoarterial myocardial revascularization

Author contributions. Udovenka H.V., Osipenko D.V.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing; Skarakhodau A.A.: editing, discussing data; Lavachkin V.V., Chirkova O.V.: reviewing publications on the topic of the article; Salivonchik S.P.: checking critical content, approving the manuscript for publication.

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

Funding. The authors received neither equipment nor financial support from pharmaceutical and medical companies.

For citation: Udovenka HV, Osipenko DV, Salivonchik SP, Skarakhodau AA, Lavachkin VV, Chirkova OV. Results of myocardial revascularization using two thoracic internal arteries under general anesthesia. Health and Ecology Issues. 2022;19(4):136–142. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-18>

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является основной причиной заболеваемости и сокращения ожидаемой продолжительности жизни населения во всем мире. Ишемия миокарда возникает вследствие дисбаланса между доставкой кислорода и потреблением его миокардом, который, как правило, обусловлен снижением кровотока из-за сужения коронарной артерии атеросклеротической бляшкой [1].

Хирургическая реваскуляризация миокарда — эффективный метод восстановления кровотока к миокарду у пациентов с ИБС, который обеспечивает стойкий клинический эффект и улучшает выживаемость в ближайшем и отдаленном периоде после операции [2].

Однако на сегодняшний день в сердечно-сосудистой хирургии остается актуальной проблема оптимального выбора материала для аутотрансплантата. Проведенные крупные исследования демонстрируют значительно большую длительность функционирования маммарных аутотрансплантатов в сравнении с венозными. Так, через 3 года после хирургического вмешательства частота окклюзий маммарных шунтов составляет 0,6 %, через 10 лет проходимыми остаются 95 % шунтов, при этом венозные шунты в эти сроки функциональны не более чем в 75 % [3].

Реваскуляризация миокарда с помощью двух внутригрудных артерий обеспечивает наиболее эффективный и продолжительный результат хирургического лечения. Тем не менее оперативные вмешательства с использованием данной методики составляют не более 10–15 % всех хирургических операций по реваскуляризации миокарда. Данный факт объясняется теоретически большим риском развития послеоперационного медиастинита в связи с нарушением кровоснабжения грудины после выделения двух внутренних грудных артерий [4, 5, 6, 7].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность использования двух внутренних грудных артерий при реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях общей многокомпонентной сбалансированной анестезии.

Материалы и методы

Проспективное одноцентровое исследование выполнено на базе отделений кардиохирургии и анестезиологии и реанимации учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр». Одобрено Комитетом по этике учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» (протокол № 3 от 10.10.2018 г.).

За период с 11.10.2018 по 01.12.2021 г. в исследовании участвовали 32 пациента мужского пола в возрасте старше 18 лет, поступившие в больничную организацию здравоохранения для оперативного вмешательства по реваскуляризации миокарда.

Критерии включения в исследование:

- 1) поражение двух и более коронарных артерий;
- 2) техническая доступность целевых коронарных артерий для шунтирования с использованием двух внутригрудных артерий;
- 3) сохранная фракция выброса левого желудочка (более 50 % по Симпсону);
- 4) отсутствие клапанной патологии сердца, требующей хирургической коррекции.

Критерии исключения из исследования:

- 1) отказ пациента от участия в исследовании;
- 2) заболевание почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м²;
- 3) прием ацетилсалициловой кислоты и (или) клопидогреля в течение пяти суток до оперативного вмешательства;
- 4) острый период инфаркта миокарда (до 14 сут);
- 5) декомпенсированный сахарный диабет (уровень гликированного гемоглобина более 7,5 %);
- 6) хроническая обструктивная болезнь легких

средней и большей степени тяжести (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) менее 80 % от должных значений); 7) ожирение 2-й и 3-й степени (ИМТ более 35 кг/м²).

Все хирургические вмешательства выполнялись двумя или тремя хирургами в условиях общей многокомпонентной сбалансированной анестезии, которые использовали следующую технику реваскуляризации миокарда. В качестве хирургического доступа применяли полную срединную стернотомию. До забора аутотрансплантатов осуществлялась визуальная оценка состояния коронарных артерий и их доступности для реваскуляризации внутренними грудными артериями. Выделение последних проводилось с использованием электрокоагуляции и клипирования крупных притоков с полным освобождением от окружающих тканей. Полная «скелетизация» позволяет получить внутреннюю грудную артерию максимальной длины, необходимой для шунтирования дистальных отделов коронарных артерий. Обе внутригрудные артерии использовались для реваскуляризации ветвей левой коронарной артерии «*in situ*». При необходимости в качестве дополнительных графтов использовалась большая подкожная вена. Коронарную артерию вскрывали по передней стенке продольно на 4–6 мм. Анастомоз накладывали непрерывным швом по типу «конец-в-бок». Для наложения анастомоза использовалась атравматическая монофиламентная нить «7/0» или «8/0», что позволяет получать качественные и герметичные анастомозы. При использовании в качестве аутотрансплантатов большой подкожной вены проксимальное анастомозирование последней осуществлялось с восходящей аортой с использованием монофиламентной нити «6/0».

В условиях искусственного кровообращения (ИК) выполнено 26 (81 %) операций. Во время ИК применяли неппульсирующий кровоток роликовым насосом в условиях нормотермии (36,0 °С) с потоком крови 2,2–2,6 л/мин/м². Защиту миокарда проводили антеградной и ретроградной холодной (7–9 °С) кровяной кардиopleгией (соотношение кровь : кардиopleгический раствор = 4:1) каждые 20–25 мин.

В 6 (19 %) случаях оперативные вмешательства проводились на работающем сердце. С целью позиционирования места наложения анастомоза использовались дополнительные швы на перикард, марлевая салфетка. После энуклеации сердца проводилась стабилизация области наложения анастомоза с использованием вакуумного стабилизатора. Коронарная артерия вскрывалась продольно, с целью визуализации и обескровливания места наложения анастомоза использовался интракоронарный

шунт соответствующего размера, благодаря чему обеспечивается сохранение коронарного кровотока и предотвращается ишемия нижележащих отделов миокарда. Техника наложения анастомозов не отличалась от таковой при использовании ИК.

Анестезиологическое обеспечение у пациентов проводили по следующей методике. Для вводной анестезии использовали: фентанил (1,5 мкг/кг), мидазолам (0,1 мг/кг), пропофол (1 мг/кг), дитилин (2 мг/кг). После интубации трахеи проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме вентиляции по объему с потоком газов 1 л/мин, концентрацией кислорода 40 % и поддержанием нормокапнии (выдыхаемое СО₂ — 35–45 мм рт. ст.). Поддержание анестезии до и после проведения ИК осуществляли с помощью севофлурана (0,5 — 1 МАК), во время ИК — пропофола (4 мг/кг/ч), фентанила (3,5 мкг/кг/ч), миорелаксацию обеспечивали введением атракуриума (0,5 мг/кг/ч).

В дальнейшем проведен анализ половозрастной структуры, структуры сопутствующей патологии, параметров выполненного оперативного вмешательства, особенностей анестезиологического обеспечения у пациентов, включенных в исследование. Проведена оценка количества и характера осложнений за период нахождения в стационаре, интра- и послеоперационная летальность.

Обработку данных выполняли с помощью программы BioStat, 7 (AnalystSoft Inc., США). Проверку данных на нормальность распределения проводили визуально по гистограмме и с использованием теста Шапиро — Уилка. Полученные материалы обработаны посредством методов описательной статистики с вычислением: при нормальном распределении среднего арифметического (M), среднего квадратичного отклонения (σ); при распределении, отличном от нормального, — медианы (Me), первого (Q₁) и третьего квартиля (Q₃).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил 57,9 ± 5,4 года (min — 47 лет; max — 72 года), масса тела — 80,0 ± 12,8 кг, рост — 173,5 ± 4,8 см, индекс массы тела — 26,8 ± 3,0 кг/м², все пациенты были мужского пола.

У пациентов регистрировалась следующая патология: стабильная стенокардия напряжения II (7 случаев — 21,9 %) и III (25 случаев — 78,1 %) функционального класса по классификации Канадского общества кардиологов; артериальная гипертензия различной степени — у 22 (68,8 %) пациентов; перенесенный инфаркт миокарда — у 14 (43,7 %); сахарный диабет 2 типа — у 3 (9,3 %);

фибрилляция предсердий — у 2 (6,25 %). Ранее 3 (9,3 %) пациента подвергались стентированию коронарных артерий.

Большинство пациентов до хирургического вмешательства имели многососудистый характер поражения (таблица 1).

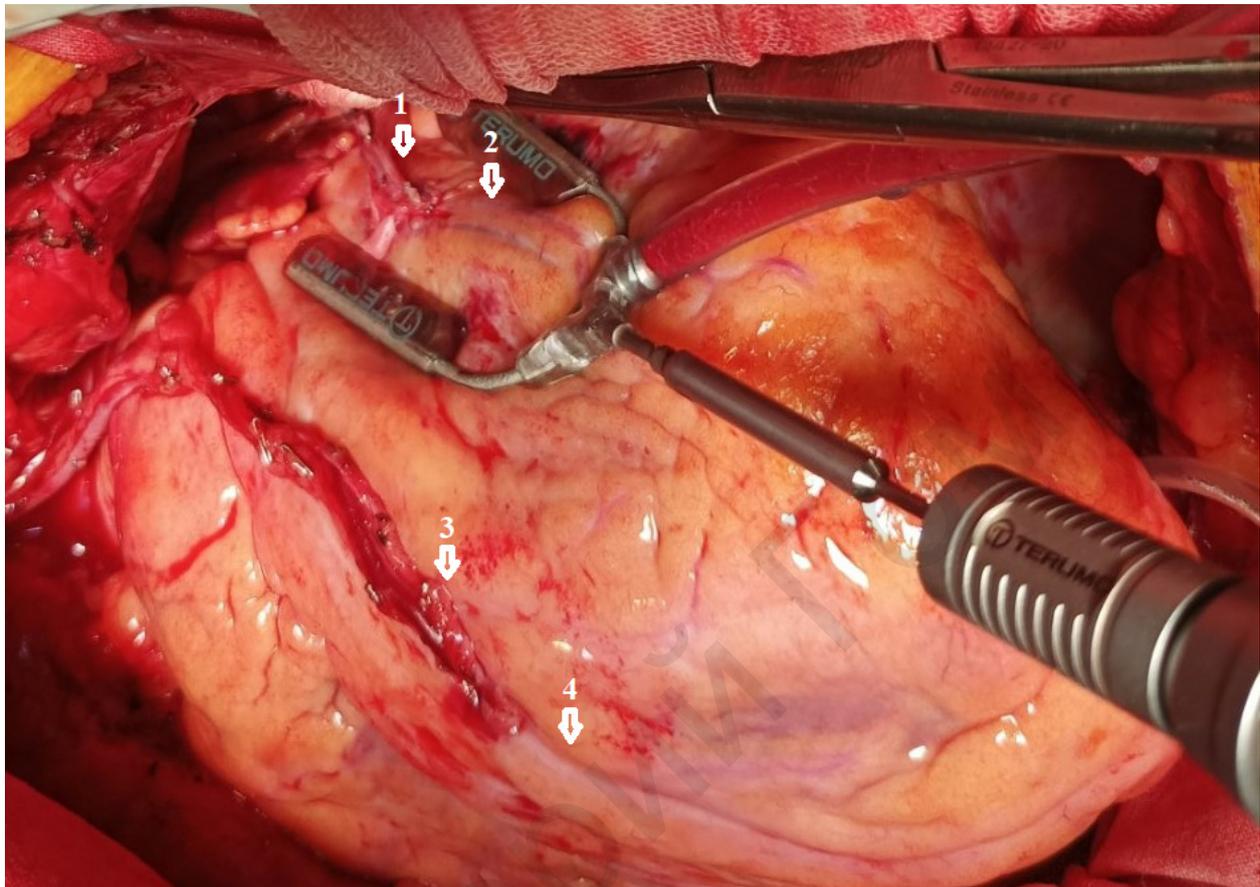


Рисунок 1. Бимаммарное шунтирование на работающем сердце:

1 — левая внутригрудная артерия; 2 — ветвь тупого края левой коронарной артерии;
3 — правая внутригрудная артерия; 4 — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии

Figure 1. Bimaxillary bypass on a functioning heart

1 — Left internal thoracic artery; 2 — Obtuse marginal artery;
3 — Right internal thoracic artery; 4 — Anterior interventricular branch of the left coronary artery

Таблица 1. Поражение коронарных артерий у пациентов до выполнения хирургического вмешательства

Table 1. Damage to the coronary arteries in patients before surgical interventions

Показатель	Количество пациентов
Поражение двух коронарных артерий, n	3 (9 %)
Поражение трех коронарных артерий, n	10 (31 %)
Поражение четырех и более коронарных артерий, n	4 (13 %)
Поражение ствола левой коронарной артерии, n	15 (47 %)

Длительность анестезии, оперативного вмешательства и ишемии составили, соответ-

ственно, $405,7 \pm 45,7$ мин, $372,8 \pm 57,6$ мин и $54,0 \pm 13,2$ мин.

В ходе оперативных вмешательств у пациентов в 100 % случаев достигнута полная реваскуляризация миокарда.

Правая внутригрудная артерия в 100 % случаях использовалась для шунтирования передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ЛКА). Левая внутригрудная артерия использовалась для шунтирования ветвей ЛКА: срединная ветвь — 3 (10 %) случая; ветвь тупого края — 16 (50 %) случаев; огибающая ветвь — 13 (40 %) случаев.

Число наложенных анастомозов с коронарными артериями во время оперативных вмешательств представлено в таблице 2.

Таблица 2. Характеристики проведенных хирургических вмешательств

Table 2. Characteristics of the performed surgical interventions

Число анастомозов	Количество пациентов
2 анастомоза, n	13
3 анастомоза, n	12
4 анастомоза, n	7

Длительность ИВЛ после завершения оперативного вмешательства составила 315 (125; 350) мин.

В результате проведенных операций в раннем послеоперационном периоде коронарных событий, периоперационных инфарктов миокарда, явлений острой сердечной, дыхательной недостаточности не отмечено. Кровотечений, потребовавших рестернотомий, не было. Инфекций стернотомной раны, медиастинитов не отмечалось. Динамика кардиоспецифичных ферментов, фракция выброса левого желудочка (определена по методу Симпсона) представлена в таблице 3.

Таблица 3. Динамика результатов лабораторно-инструментальных методов исследований

Table 3. Dynamics of laboratory and instrumental methods of research

Показатель	До операции	Первые сутки после операции
Креатинкиназа-МВ, Ед/л	20,0 ± 5,0	53,1 ± 12,4
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	31,9 ± 7,4	67,9 ± 15,8
Фракция выброса левого желудочка, (%)	67,9 ± 8,1	66,6 ± 7,9

В послеоперационном периоде у пациентов зарегистрированы следующие осложнения: пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) — 4 (13 %) пациента; пневмония — 2 (6 %) пациента; посткардиотомный синдром (гидроперикард без угрозы тампонады) — 3 (9 %) пациента.

Длительность лечения пациентов в отделении интенсивной терапии составила 2 суток (min — 1 сут, max — 3 сут); в стационаре — 15 (14; 18) сут.

Летальных исходов в процессе госпитализации не зарегистрировано. Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии.

Средний возраст пациентов, вошедших в наше исследование, составил 57,9 ± 5,4 года, что соответствует данным других авторов [8, 10].

Преобладание пациентов мужского пола объясняется большей распространенностью факторов риска ИБС у лиц мужского пола.

В нашей работе не отмечено развития периоперационных инфарктов миокарда, при этом частота развития данного вида осложнений составляет от 1,3 до 20 % [7].

Частота развития послеоперационной ФП в нашем исследовании составила 13 %. По литературным данным, такое осложнение наблюдается

у трети пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, и приводит к двукратному увеличению сердечно-сосудистой смертности [5].

По данным различных исследований, риск медиастинальной инфекции после срединной стернотомии составляет до 4 % [6, 7, 9, 10]. При этом риск осложнений минимизируется при выделении маммарных аутотрансплантатов по методике «скелетирования», особенно у пациентов с ожирением и сахарным диабетом [5, 10].

Отсутствие послеоперационной инфекции грудины в нашем исследовании может быть связано с особенностью операционной методики выделения артериальных шунтов, а также строгим соблюдением критериев отбора пациентов перед предстоящим оперативным вмешательством.

Заключение

Выполнение бимаммарного шунтирования в условиях общей многокомпонентной сбалансированной анестезии является эффективным и безопасным методом реваскуляризации миокарда, который при определенном отборе пациентов не повышает риски развития осложнений в послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Островский ЮП. Хирургия сердца. Руководство. М.: Медицинская литература; 2007.
2. Акчурин РС, Ширлев АА, Лепилин МГ. Коронарная реваскуляризация: современные хирургические стандарты и

альтернативы. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2003;(11):27-30.
3. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, et al. Influence of the Internal-Mammary-Artery

Graft on 10-Year Survival and Other Cardiac Events. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(1):1-6.

DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198601023140101>

4. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, et al. On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(19):1827-1837.

DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902905>

5. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151-226.

DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>

6. Gatti, G, Dell'Angela, L, Benussi, B, Lorella Dreas L, Forti G, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting in octogenarians: where are the benefits? *Heart Vessels*. 2016;31:702-712.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0675-z>

7. Rubino AS, Gatti G, Reichart D, Tauriainen T, De Feo M, et al. Outcome of Bilateral Versus Single Internal Mammary Artery Grafting in the Elderly. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jun;105(6):1717-1723.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.11.079>

8. Сейидов ВГ, Фисун АЯ, Евсюков ВВ, Сеенирв ВК, Любчук ИВ и др. Ранние послеоперационные осложнения коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Пермский медицинский журнал*. 2006;(3). [дата обращения 2022 сентябрь 18]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rannie-posleoperatsionnye-oslozhneniya-koronarnogo-shuntirovaniya-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa>

9. Чернявский АМ, Таркова АР, Рузматов ТМ, Морозов СВ, Григорьев ИА. Инфекции в кардиохирургии. *Хирургия*. 2016;(5):64-68.

DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016564-68>

10. Мартиросян АК, Галимов НМ, Жбанов ИВ, Урюжников ВВ, Киладзе ИЗ и др. Ближайшие и отдаленные результаты бимаммарного коронарного шунтирования. *Хирургия*. 2020;(3):74-81.

DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202003174>

References

1. Ostrovsky YuP. Cardiac Surgery. Guide. Moscow.: Medical library; 2007. (In Russ.).

2. Akhurin RS, Shirlev AA, Lepilin MG. Coronary revascularization: modern surgical standards and alternatives. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2003;(11):27-30. (In Russ.).

3. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Gormastic M, et al. Influence of the Internal-Mammary-Artery Graft on 10-Year Survival and Other Cardiac Events. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(1):1-6.

DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198601023140101>

4. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, et al. On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(19):1827-1837.

DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902905>

5. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>

6. Gatti G, Dell'Angela L, Benussi B, Lorella Dreas L, Forti G, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting in octogenarians: where are the benefits? *Heart Vessels*. 2016;31:702-712.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0675-z>

7. Rubino AS, Gatti G, Reichart D, Tauriainen T, De Feo M, et al. Outcome of Bilateral Versus Single Internal Mammary Artery Grafting in the Elderly. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jun;105(6):1717-1723.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.11.079>

8. Seyidov VG, Fison AY, Evsyukov VV, Seienirv VK, Lyubchuk IV, et al. Early postoperative complications of coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease. *Perm Medical Journal*. 2006;(3). [date of access 2022 September 18]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rannie-posleoperatsionnye-oslozhneniya-koronarnogo-shuntirovaniya-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa> (In Russ.).

9. Cherniavskii AM, Tarkova AR, Ruzmatov TM, Morozov SV, Grigor'ev IA. Infections in cardiac surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery=Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(5):64-68. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016564-68>

10. Martirosyan AK, Galimov NM, Zhbanov IV, Uryuzhnikov VV, Kiladze IZ, et al. Immediate and long-term results of bimammary coronary bypass grafting. *Surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery=Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(3):74-81. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202003174>

Информация об авторах / Information about the authors

Удовенко Геннадий Васильевич, врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7555-4268>

e-mail: gen_u@mail.ru

Осипенко Дмитрий Васильевич, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; врач анестезиолог-реаниматолог (заведующий) отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии, У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-1140>

e-mail: osipenko081081@mail.ru

Скороходов Александр Александрович, врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2618-8692>

e-mail: Xsansanichx@gmail.com

Hennadzi V. Udovenka, Cardiac Surgeon of the Department of Cardiac Surgery, Gomel Regional Clinical Cardiological Center

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7555-4268>

e-mail: gen_u@mail.ru

Dzmitry V. Osipenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1 with a course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University. Anesthesiologist-resuscitator (head) of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with Intensive Care Units, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, Gomel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-1140>

e-mail: osipenko081081@mail.ru

Aliaksandr A. Skarakhodau, Cardiac Surgeon of the Department Cardiac Surgery, Gomel Regional Clinical Cardiological Center

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2618-8692>

e-mail: Xsansanichx@gmail.com

Саливончик Сергей Павлович, к.м.н., врач-кардиохирург, заместитель главного врача по хирургической помощи, У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-9351>

e-mail: salivonchik@mail.ru

Лавочкин Виталий Валерьевич, врач ультразвуковой диагностики, У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-7388>

e-mail: vital-lav@mail.ru

Чиркова Ольга Вячеславовна, врач-кардиолог отделения кардиохирургии, У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7584-1590>

e-mail: Olachyr@mail.ru

Sergey P. Salivonchik, Candidate of Medical Sciences, Cardiac Surgeon, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, Gomel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-9351>

e-mail: salivonchik@mail.ru

Vitaly V. Lavachkin, Ultrasound Doctor, Gomel Regional Clinical Cardiology Center, Gomel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-7388>

e-mail: vital-lav@mail.ru

Olga V. Chirkova, Cardiologist of the Department Cardiac Surgery, Gomel Regional Clinical Cardiological Center

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7584-1590>

e-mail: Olachyr@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Осипенко Дмитрий Васильевич

e-mail: osipenko081081@mail.ru

Dzmitry V. Osipenko

e-mail: osipenko081081@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 29.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 18.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022



КРАСАВЦЕВ ЕВГЕНИЙ ЛЬВОВИЧ

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой инфекционных
болезней УО «Гомельский государственный
медицинский университет»

11 декабря 2022 г. перестало биться сердце выдающегося педагога, врача, ученого и организатора — Евгения Львовича Красавцева.

Красавцев Евгений Львович родился в 1959 г. в г. Архангельске. В 1983 г. он с отличием окончил Архангельский государственный медицинский институт; в 1983–1985 гг. обучался в клинической ординатуре на кафедре инфекционных болезней. В 1985–1987 гг. работал врачом-инфекционистом Череповецкой городской больницы Вологодской области. В 1987–1990 гг. обучался в очной аспирантуре на кафедре инфекционных болезней 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова. В 1990–1991 гг. работал ассистентом кафедры инфекционных болезней Архангельского государственного медицинского института. В 1991 г. защитил диссертацию на тему «Клинико-диагностические значения маркеров стафилококковой инфекции при некоторых вирусных и бактериологических инфекциях».

Начиная с 1992 г. Евгений Львович работал в Гомельском государственном медицинском университете. Возглавив кафедру инфекционных болезней с момента ее основания в 1996 г., он в течение 30 лет оставался бессменным ее руководителем. Обладая высоким профессионализмом, эрудицией и личным обаянием, Евгений Львович смог выявить, заинтересовать и привлечь к преподавательской деятельности молодых врачей и своих учеников из числа студентов университета, которые впоследствии остались в родных стенах. Его персональной заслугой можно считать теплую, доброжелательную атмосферу, сложившуюся на кафедре, полное взаимопонимание и взаимоподдержку, особенно проявившуюся во время пандемии инфекции COVID-19.

Под руководством Красавцева Евгения Львовича в 2008 г. на базе кафедры впервые была организована и проведена межкафедральная студенческая конференция «Декабрьские чтения. Инфекция в медицине», которая сегодня стала хорошей традицией и приобрела статус республиканской. С 2011 г. на кафедре ежегодно проводится олимпиада по инфекционным болезням; лучшие студенты-кружковцы принимают участие в Республиканском смотре-конкурсе научных работ студентов. Многие ребята, которых он смог вдохновить и зажечь любовью к своей профессии, в дальнейшем состоялись как самостоятельные ученые.

С 2016 г. состав обучающихся кафедры пополнили слушатели факультета повышения квалификации и переподготовки. Уже состоявшиеся врачи-специалисты вернулись в *alma mater*. В планах было открытие курсов переподготовки по специальности «Инфекционные болезни».

Евгений Львович — автор более 400 научных трудов и 3 учебных пособий с грифом Министерства образования Республики Беларусь. Он получил 4 патента на изобретения, на его счету имеется несколько монографий.

Докторская диссертация на тему «Хронический гепатит С: особенности развития, течения и лечение» была успешно защищена Евгением Львовичем в 2013 г. Ее результаты стали основанием для формирования целого медицинского направления, а их применение в практической медицинской деятельности спасло не одну человеческую жизнь. До последнего дня Евгений Львович оставался профессионалом своего дела, принимал активное участие в жизни практического здравоохранения города Гомеля и Гомельской области. Многие пациенты и врачи обязаны его безграничной доброте, отзывчивости и профессионализму.

Красавцев Евгений Львович был активным членом международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням». В 2000 г. ему было присвоено звание «Отличник здравоохранения Республики Беларусь». Заслуги Евгения Львовича как врача и как ученого

были отмечены на уровне государства: он награжден Почетными грамотами Гомельского городского исполнительного комитета (2014 г), Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2014 г.). За его добросовестный труд руководство Гомельского государственного медицинского университета также награждало его Почетными грамотами и благодарностями. В 2020 г. Красавцеву Евгению Львовичу был вручен нагрудный знак «За заслуги в развитии отраслевого профсоюза».

Евгений Львович был прекрасным человеком, мягким, интеллигентным и с тонким чувством юмора. Все свое свободное время он с удовольствием посвящал жене, детям и внукам, которые были для него самой большой ценностью в жизни.

Для всех своих друзей, коллег, выпускников, пациентов и просто знавших его людей Евгений Львович навсегда останется примером настоящего человека — добрым, мудрым наставником, верным другом и высочайшим профессионалом. Его жизнь была примером для тех, кто его знал.

От всех сотрудников Гомельского государственного медицинского университета, неотъемлемой частью которого он останется навсегда, всего медицинского сообщества города Гомеля и Республики Беларусь, Российской Федерации выражаем искренние соболезнования родным и близким Евгения Львовича.

Светлая ему память!

Мы все искренне любили Евгения Львовича. Поэтому сейчас очень горько на душе. Всегда сдержанный, подчеркнуто вежливый, максимально доброжелательный. Настоящий интеллигент, пример для других. А еще — грамотный, преданный своему делу врач! Талантливый клиницист и педагог. Рука об руку мы прошли с ним самые трудные годы борьбы с ВИЧ-инфекцией, пандемиями гриппа и COVID-19 — все эти вспышки, подъемы заболеваемости, тяжелые случаи и все то, что не может не пройти через сердце честного врача. Он был хорошим специалистом, вдумчивым инфекционистом и просто настоящим доктором. Нам всем будет не хватать его рядом, его доброго взгляда, человечности, профессионализма. Таким он и останется в нашей памяти — ВРАЧОМ, ДОБРЫМ ТОВАРИЩЕМ, ЧЕЛОВЕКОМ.

Вечный покой и вечная память дорогому Евгению Львовичу!

Доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой инфекционных болезней БГМУ, главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Народный доктор Республики Беларусь Игорь Александрович Карпов, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней БГМУ; ректор ГомГМУ (1999–2007), профессор кафедры инфекционных болезней ГомГМУ (2000–2007) Сергей Владимирович Жаворонок.