ISSN 2220-0967 (print)

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

№ 2 (64) 2020 (апрель - июнь)

https://journal.gsmu.by

Учредитель и издатель:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Издается с сентября 2004 г.

Включен в **Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки** (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 01.04.2014 № 94 (в редакции приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 30.01.2020 № 22).

Индексируется в следующих международных базах данных: Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Академия Google (Google Scholar)

Полные тексты статей журнала без ограничений доступны на сайтах
https://journal.gsmu.by
https://elib.gsmu.by
https://elibrary.ru

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с **правилами для авторов** (см. https://journal.gsmu.by)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
ул. Ланге, 5, г. Гомель, 246000
Республика Беларусь
тел.: +375 232 35-97-84;
+375 232 35-97-08;
+375 232 35-97-13
факс: +375 232 35-98-38
E-mail: journal@gsmu.by

Секретариат: В. П. Щербина
Редактор русского текста: Т. А. Соколова
Редактор английского текста: М. В. Петренко
Компьютерная верстка: С. Н. Курт

Редакционная коллегия:

Главный редактор:
А. Н. Лызиков, д.м.н., профессор, Гомель
Заместиель главного редактора
Т. М. Шаршакова, д.м.н., профессор, Гомель
Председатель редакционной коллегии
Е. В. Воропаев, к.м.н., доцент, Гомель
Ответственный секретарь
В.М. Мицура, д.м.н., доцент, Гомель

С. А. Анашкина, *к.б.н., доцент, Гомель*
В. В. Аничкин, *д.м.н., профессор, Гомель*
О. Ю. Баранов, *д.б.н., доцент, Гомель*
В. Н. Беляковский, *д.м.н., профессор, Гомель*
В. Н. Бортновский, *к.м.н., доцент, Гомель*
А. В. Воробей, *д.м.н., профессор, Минск*
Ю. М. Гаин, *д.м.н., профессор, Минск*
Н. В. Галиновская, *д.м.н., профессор, Гомель*
З. А. Дундаров, *д.м.н., профессор, Гомель*
В. Н. Жданович, *к.м.н., доцент, Гомель*
А. И. Зарянкина *к.м.н., доцент, Гомель*
Т. Н. Захаренкова, *к.м.н., доцент, Гомель*
А. Л. Калинин, *д.м.н., доцент, Гомель*
М. Л. Каплан, *к.м.н., Гомель*
И. А. Карпов, *д.м.н., профессор, Минск*
Е. Л. Красавцев, *д.м.н., доцент, Гомель*
Н. Н. Куденьчук, начальник главного управления здравоохранения Гомельской области
В. Я. Латышева, *д.м.н., профессор, Гомель*
А. А. Лызиков, *д.м.н., профессор, Гомель*
Е. Г. Малаева, *к.м.н., доцент, Гомель*
В. А. Мельник, *к.б.н., доцент, Гомель*
С. Б. Мельнов, *д.б.н., профессор, Минск*
Е. И. Михайлова, *д.м.н., профессор, Гомель*
И. В. Михайлов, *к.м.н., доцент, Гомель*
Э. А. Надыров, *к.м.н., доцент, Гомель*
И. А. Новикова, *д.м.н., профессор, Гомель*
Э. С. Питкевич, *д.м.н., профессор, Витебск*
Э. Н. Платошкин, *к.м.н., доцент, Гомель*
В. В. Потенко, *д.б.н., доцент, Гомель*
А. А. Призенцов, *к.м.н., доцент, Гомель*
Д. Ю. Рузанов, *к.м.н., доцент, Гомель*
Д. П. Саливончик, *д.м.н., доцент, Гомель*
А. Г. Скуратов, *к.м.н., доцент, Гомель*
Н. Ф. Сорока, *д.м.н., профессор, Минск*
М. Н. Стародубцева, *д.б.н., доцент, Гомель*
А. Н. Стожаров, *д.б.н., доцент, Минск*
А. В. Сукало, *д.м.н., профессор, Минск*
Т. В. Тапальский, *д.м.н., доцент, Гомель*
Т. С. Угольник, *к.м.н., доцент, Гомель*
Н. Н. Усова, *к.м.н., доцент, Гомель*
В. А. Филонюк, *к.м.н., доцент, Минск*
В. Н. Чернякова, *д.м.н., доцент, Гомель*
И. А. Чешик, *к.м.н., доцент, Гомель*
О. В. Шилова, *к.м.н., доцент, Минск*
И. Д Шляга, *к.м.н., доцент, Гомель*

Редакционный совет:

Ю. В. Белов, *д.м.н., профессор, Россия*
Е. Л. Богдан, *начальник главного управления организации медицинской помощи и экмертизы МЗ РБ, Минск*
С. Б. Вольф, *д.м.н., профессор, Гродно*
А. В. Воробей, *д.м.н., профессор, Минск*
М. А. Герасименко, *д.м.н., профессор, Минск*
А. Е. Доросевич, *д.м.н., профессор, Россия*
В. С. Каранik, *к.м.н., министр здравоохранения Республики Беларусь, Минск*
Н. Комодо, *д.м.н., профессор, Италия*
А. Н. Косинец, *д.м.н., профессор, Минск*
В. А. Лазаренко, *д.м.н., профессор, Россия*
Н. К. Мышкин, *д.тех.н., профессор, Гомель*
Уильям Нейлсон, *профессор, США*
В. С. Новиков, *д.м.н., профессор, Россия*
С. С. Осочук, *д.м.н., профессор, Витебск*
Д. Л. Пиневич, *первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь, Минск*
В. А.Решетников, *д.м.н., профессор, Россия*
А. В. Рожко, *д.м.н., доцент, Гомель*
Н. С. Сердюченко, *д.м.н., профессор, Минск*
А. В. Сикорский, *д.м.н., профессор, Минск*
В. А. Снежицкий, *д.м.н., профессор, Гродно*
Н.Такамура, *професоор, Япония*
И. А.Тарабан, *д.м.н., профессор, Украина*
С. И. Третьяк, *д.м.н., профессор, Минск*
С. А. Чижик, *д.тех.н., академик, Минск*
А. Т. Щастный, *д.м.н., профессор, Витебск*
А. П. Яворовский, *д.м.н., профессор, Украина*
С. Ямасита, *профессор, Япония*

Свидетельство о государственной регистрации средств массовой информации № 1241 от 08.02.2010, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Подписной индекс:
00550 – для индивидуальных подписчиков;
005502 – для организаций

Подписано в печать 24.06.2020.
Формат 60×841/8. Бумага офсетная.
Гарнитура Bookman Old Style.
Усл. печ. л. 17,44. Уч.-изд. л. 19,07.
Тираж 150 экз. Заказ 223.

Отпечатано в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет», ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.
ЛП № 02330/441 от 04.12.2013.

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64)

Problems of health and ecology
2020, no 2(64)

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Лось Д.М., Шаповалов В.М., Зотов С.В.
Применение полимерных материалов для изделий медицинского назначения 5

Нак О.В., Галиновская Н.В.
Хроническое головокружение 14

Ребко А.А.
Легкая черепно-мозговая травма: современный взгляд на проблему 21

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Кравченко Д.В., Мартинков В.Н., Пугачева Ж.Н., Ярец Ю.И., Силин А.Е., Свирновский А.И.
Прогностические факторы прогрессии хронического лимфоцитарного лейкоза 28

Дивович Г.В., Бронова А.А., Романюк Т.И.
Результаты лечения врожденной косолапости и ее рецидивов у детей: итоги 8-летней хирургической практической работы 35

Карамышев А.М., Илюкевич Г.В., Лызикова Т.В.
Эффективность и безопасность анестезиологического пособия при хирургической коррекции врожденных пороков развития нижних отделов мочеполовой системы у детей 43

Прокопович С.С., Новикова И.А., Саливончик А.П.
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с общей вариабельной иммунологической недостаточностью 52

Порошина Л.А., Юрковский А.М., Бакалец Н.Ф.
Коморбидная патология сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией 57

Юрковский А.М., Назаренко И.В., Ачинович С.Л.
Диагностическая блокада под сонографическим контролем при пояснично-крестцовых лигаментозах 64

Иванов С.А., Ядченко В.Н., Поддубный А.А., Иванова Е.С.
Косметические результаты при устранении сквозных дефектов крыла носа лоскутами из щеки 70

Буйневич И.В., Рузанов Д.Ю., Золотухина Л.В., Бондаренко В.Н., Майсеенко В.И., Журавлева Н.Ю.
Распространенность нетуберкулезных микобактерий в Гомельской области 78

Ларионова О.В., Дравица Л.В.
Нейродинамические показатели сенсомоторного реагирования детей младшего школьного возраста с ортофорией и гетеротропией 85

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

Никулина Н.А., Доценко Э.А., Неровня А.М., Саливончик Д.П., Платошкин Э.Н., Николаева Н.В., Тишков С.П.
Экспериментальный инфаркт миокарда у крыс: особенности моделирования и течения в первые 48 часов после лигирования коронарной артерии 91

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Куликович Ю.К., Шаршакова Т.М., Лызиков А.А., Куликович Д.Б.
Распространенность неконвенционных факторов риска среди пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей 97

Семутенко К.М., Шаршакова Т.М.
Преимущества и недостатки применения технологий электронного здравоохранения в период борьбы с пандемией COVID-19 103

Гарелик Т.М., Наумов И.А.
Медико-организационная модель вторичной профилактики рака шейки матки среди женщин репродуктивного возраста 107

Лызиков А.А., Куликович Ю.К., Шаршакова Т.М., Куликович Д.Б.
Влияние неконвенционных факторов риска на заболевания периферических артерий 113

Мурашкин М.С., Шаршакова Т.М.
Синдром эмоционального выгорания в профессиональной деятельности врачей 119

Островский А.М., Коляда И.Н.
Сравнительная характеристика «первичных» биоэтических представлений студентов-первокурсников и выпускников медицинского вуза 124

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Костюк С.А., Глинкина Т.В., Полуян О.С., Руденкова Т.В.
Полиморфизм гена глицерол-3-фосфат оксидазы как один из генетических факторов патогенности *Mycoplasma pneumonia* 130

Костюк С.А., Шиманская И.Г., Руденкова Т.В., Полуян О.С., Глинкина Т.В.
Анализ клинико-морфологических и молекулярно-генетических маркеров у пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи лица 136

Челнокова И.А., Ронишенко Б.В., Стародубцева М.Н.
Изучение геометрических и механических свойств наночастиц разной природы с помощью атомно-силовой микроскопии в режиме PeakForce QNM 143

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64)

Problems of health and ecology
2020, no 2(64)

REVIEWS AND LECTURES

Los' D.M., Shapovalov V.M., Zotov S.V.
The use of polymer materials for medical applications 5

Nak O.V., Galinovskaya N.V.
Chronic dizziness 14

Rebko A.A.
Mild traumatic brain injury: current point of view on the problem 21

CLINICAL MEDICINE

Kravchenko D.V., Martinkov V.N., Pugacheva J.N., Yarets Y.I., Silin A.E., Svirnovsky A.I.
Prognostic factors for the progression of chronic lymphocytic leukemia..... 28

Divovich G.V., Bronova A.A., Romanyuk T.I.
Results of the treatment of congenital clubfoot and its relapses in children: outcomes of 8-year surgical practical work..... 35

Karamyshev A.M., Ilukevich G.V., Lyzikova T.V.
Efficiency and safety of an anesthetic technique in surgical correction of congenital malformations of the lower parts of the urogenital system in children 43

Prokopovich S.S., Novikova I.A., Salivonchik A.P.
Clinical and laboratory characteristics of patients with common variable immune deficiency 52

Poroshina L.A., Yurkovskiy A.M., Bakalets N.F.
Comorbid pathology of the cardiovascular system in patients suffering from morphea 57

Yurkovskiy A.M., Nazarenko I.V., Achinovich S.L.
Diagnostic blockade under sonographic control in patients with lumbosacral ligamentoses 64

Ivanov S.A., Yadchenko V.N., Poddubny A.A., Ivanova E.S.
Cosmetic results of reconstruction of full thickness nasal alar defects using cheek skin flaps ... 70

Bujnevich I.V., Ruzanov D.Yu., Zolotuhina L.V., V.N. Bondarenko, V.I. Majseenko, N.Yu. Zhuravleva
Prevalence of nontuberculous mycobacteria in Gomel region..... 78

Larionova O.V., Dravitsa L.V.
Neurodynamic indicators of the sensorimotor response of primary school age children with orthophoria and heterotropia 85

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

Nikulina N.A., E.A. Dotsenko, Nerovnya A.M., Salivonchik D.P., E.N. Platoshkin, N.V. Nikolaeva, S.P. Tishkov
Experimental myocardial infarction in rats: features of modeling and course within the first 48 hours after coronary artery ligation.....91

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

Kulikovich Y.K., Sharshakova T.M., A.A. Lyzikov, D.B. Kulikovich
Prevalence of non-conventional risk factors among patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries.....97

K.M. Semutenko, Sharshakova T.M.
Advantages and disadvantages of the use of eHealth technologies during the COVID-19 pandemic 103

Harelik T.M., Naumov I.A.
A healthcare organizational model of secondary prevention of cervical cancer among women of reproductive age 107

Lyzikov A.A., Kulikovich Y.K., Sharshakova T.M., Kulikovich D.B.
Influence of non-conventional risk factors on peripheral arterial diseases.....113

Murashkin M.S., Sharshakova T.M.
Burnout syndrome in the professional work of doctors 119

Ostrovsky A.M., Koliada I.N.
Comparative description of «primary» bioethical notions of first-year and final-year medical students.....124

NEW TECHNOLOGIES

Kostiuk S.A., Hlinkina T.V., Poluyan O.S., Rudenkova T.V.
Polymorphism of the glycerol-3-phosphate oxidase gene as one of the *Mycoplasma Pneumoniae* genetic features influencing the formation of pathogenicity factors.....130

Kostiuk S.A., Shimanskaya I.G., Rudenkova T.V., Poluyan O.S., Hlinkina T.V.
Analysis of clinico-morphological and molecular-genetic markers in patients with chronic dermatosis followed by face skin atrophy.....136

Chelnokova I.A., Ronishenko B.V., Starodubtseva M.N.
Study of the geometric and mechanical features of nanoparticles of various nature by atomic force microscopy in PeakForce QNM mode.....143

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 5–13

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 5–13

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

© Д.М. ЛОСЬ[1], В.М. ШАПОВАЛОВ[2], С.В. ЗОТОВ[2]

[1]У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]ГНУ «Институт механики металлополимерных систем имени В.А. Белого Национальной академии наук Беларуси», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

В статье проанализировано использование полимерных материалов для решения задач теоретической и практической медицины. Показана эффективность использования полимеров при восстановительной кардиохирургии, в лучевой терапии и др. Определены основные требования, предъявляемые к полимерам и композитам для изделий медицинской техники. Важнейшим критерием выбора полимеров является безопасность их применения в клинической практике и способность при попадании в живой организм биодеградировать обычными метаболическими путями при отсутствии воспалительных и аллергических реакций окружающих тканей в отдаленные сроки наблюдения.

Ключевые слова: *полимеры, изделия медицинской техники, кардиохирургия, лучевая терапия.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Лось Д.М., Шаповалов В.М., Зотов С.В. Применение полимерных материалов для изделий медицинского назначения. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020; 64(2): 5-13

THE USE OF POLYMER MATERIALS FOR MEDICAL APPLICATIONS

© DMITRY M. LOS'[1], VICTOR M. SHAPOVALOV[2], SERGEI V. ZOTOV[2]

[1]Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus
[2]V.A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

The article analyzes the use of polymer materials for solving problems of theoretical and practical medicine. The effectiveness of the use of polymers in reconstructive cardiac surgery, radiation therapy, etc. has been shown. The basic requirements set for polymers and composites for medical devices have been identified. The most important criterion for the selection of polymers is the safety of their use in clinical practice and their ability to biodegrade when they enter a living organism along the usual metabolic pathways in the absence of inflammatory and allergic reactions of surrounding tissues during long-term follow-up care.

Key words: polymers, medical devices, cardiac surgery, radiation therapy.

FOR CITATION:
Los' D.M., Shapovalov V.M., Zotov S.V. The use of polymer materials for medical applications. Problems of Health and *Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):5-13. (In Russ.)

Введение

Открытие основных закономерностей полимеризации и поликонденсации органических соединений с последующей разработкой и промышленным изготовлением синтетических полимеров стало началом их широкого применения в медицине. В настоящее время без полимеров немыслима современная реконструктивная хирургия сердца и сосудов (замещение дефектов стенок и перегородок сердца, обеспечение искусственного кровообращения) [1]. В лучевой терапии важным аспектом лечебно-диагностических мероприятий является использование эластичных и легкоформуемых материалов, которые обеспечивают безопасное и надежное крепление на теле пациента источников излучения и целевое точечное их транспортирование к объекту лечения. Так, при брахитерапии опухолей кожи применяют проводники источника излучения, изготовленные из металла и прочного пластика и обеспечивающие безопасную и надежную фиксацию пациента. Непосредственно контактируют с тканями организмов такие изделия, как имплантаты (контакт с синовиальной жидкостью и костной тканью, искусственные суставы), компоненты систем диализа («искусственная почка», контакт с кровью и мышечной тканью), хирургические нити, искусствен-

ные кровеносные сосуды. Именно поэтому актуальна необходимость исследования биосовместимости применяемых полимеров. В настоящее время из полимерных композитов изготавливается более 3000 различных видов медицинских изделий, и число это стремительно растет. Дальнейшие успехи в этой области зависят от кооперирования и творческого сотрудничества между медиками, материаловедами и химиками, в том числе в плане проведения совместных научных исследований.

Цель настоящей работы: оценить особенности и перспективы применения полимеров и/или их комбинаций для решения некоторых задач медицины.

1. Некоторые специфические особенности применения полимерных материалов в медицине. Сравнительный анализ позволил установить, что используемые в медицине полимеры делятся на следующие группы:

1) предназначенные для введения в полости, ткани, кровь и рассчитанные на длительное или постоянное пребывания в организме (протезы, пломбы, искусственные органы);

2) тканевые клеи;

3) шовный и перевязочный материал;

4) плазма, кровезаменители, антидоты;

5) лекарственные препараты.

Основными требованиями, предъявляемыми к полимерам и композитам на их основе, являются: стабильность основных физико-механических свойств; химическая стойкость (инертность), обеспечивающая стабильность изделий под воздействием жидких сред и стерилизующих агентов; минимальное содержание низкомолекулярных примесей, стабилизаторов, катализаторов и других технологических добавок; отсутствие запаха; способность выдерживать тепловую (в том числе автоклавирование) и радиационную стерилизацию; стабильность состава жидких медицинских препаратов, находящихся в контакте с полимерным материалом; отсутствие выделения токсичных и канцерогенных веществ; отсутствие опасности травмирования живой ткани и влияния на свертывание крови и гемолиз; отсутствие способности инициировать денатурацию белков, ферментов и вызывать отклонения в системе метаболизма; отсутствие способности нарушать электрический (электрофизический) баланс в тканях; отсутствие опасности механического разрушения под действием химических веществ, входящих в состав живого организма, лекарственных препаратов, стерилизующих агентов; стабильная структура поверхности изделия.

Промышленность выпускает несколько типов полимеров, отвечающих базовым медицинским требованиям. К ним относятся олилактиды (для имплантатов разных типов), сверхвысокомолекулярный полиэтилен (для эндопротезов суставов) [2], полиамиды (для хирургических нитей), полиуретаны (для камер искусственного сердца) [3], силиконовые полимеры с высокой химической и физиологической инертностью и термостабильностью (для косметических операций на лице и молочных железах, изготовления катетеров, клапанов сердца, пленок для защиты поверхности кожи при ожогах) [1], полиизобутилен в комбинации с природными полимерами (клеевые составы), полипараксилилен (для шовных материалов), полиакрилаты (для применения в костной пластике как трубки для дренирования слезного мешка, гайморовой полости, протезов кровеносных сосудов, клапанов сердца, пищевода, желудка, мочевого пузыря, желчных протоков, уретры, хрусталика глаза; штифтов и пластинок для фиксации костей при переломах, полимерных сетчатых «каркасов» для соединения кишок, сухожилий, трахеи и т.п.). Особенно высокие требования предъявляются к полимерам и композитам для ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [4]. В стоимостном выражении более половины пластиков приходится на изготовление имплантов, более трети – на диагностические устройства. Разнообразные расходные материалы, в большинстве своем изготавливаемые из пластиков, в основной массе закупаются за рубежом, что достаточно остро ставит вопрос их импортозамещения для Республики Беларусь. Объем собственного выпуска полимерных композитов медицинского назначения с заданной комбинацией характеристик пока недостаточен. Поэтому актуальной задачей является разработка технических требований на производство полимерных композитов, которые полностью исключали бы вредное действие на живые организмы. Это не исключает поиска оптимальных комбинаций известных полимеров для решения определенных задач лечения и диагностики.

На стадиях проектирования и разработки изделий из полимерных материалов особое значение приобретает всесторонний материаловедческий анализ. Важна токсикологическая оценка полимерных материалов, применяемых в медицине в условиях

непосредственного контакта с живым организмом [5]. В процессе переработки даже химически стойких полимеров они часто подвергаются воздействию температур, близких или превосходящих начальные температуры разложения этих полимеров. Продукты термической или термоокислительной деструкции могут присутствовать в материале в сорбированном виде и оказывать собственное токсическое действие. Кроме того, при проектировании модели изделия следует учитывать возможность проявления так называемого бластомогенного действия биоинертных полимеров (часто приводящего к образованию злокачественных опухолей), которое также связано не с химической природой полимера, а в первую очередь с длительным механическим раздражением стенок соединительнотканной капсулы, возникающей вокруг имплантированного материала, и нарушением нормального обмена в ней [6].

К санитарно-химическим исследованиям относятся:

– выявление токсикологической опасности полимерных материалов на основании качественного и количественного определения состава выделяемых ими низкомолекулярных продуктов;

– изучение закономерностей миграции примесей из полимеров в зависимости от их химической природы и сред живого организма;

– исследование процессов метаболизма, изменений функциональных систем организма, путей выведения из него продуктов биодеструкции.

Прогрессивным направлением является разработка биоразрушаемых материалов медицинского назначения с регулируемым сроком жизнедеятельности [6]. Для таких материалов оптимальным является сочетание (1) биосовместимости в начальный период контакта с тканями и/или в срок, достаточный для обеспечения восстановления тканей, и (2) постепенной биодеградируемости в последующие периоды вплоть до исчерпания изделием своей функции. В этом случае не приходится проводить повторную операцию снятия швов или извлечения из организма инородных (неприжившихся) объектов. Изделия из таких материалов по истечении эксплуатационного периода должны растворяться в биологических средах организма, подвергаясь биодеструкции по следующим основным механизмам: гидролиз с образованием низкомолекулярных осколков и мономерных продуктов; каталитический гидролиз под влиянием ферментов; фагоцитарное разрушение (защитная клеточная реакция организма на инородное тело). В реальных условиях скорость биодеструкции обусловлена совокупным воздействием указанных факторов. Эти материалы могут применяться для производства инновационных шовных материалов или временных имплантатов.

Несомненно, в сфере применения полимерных материалов в медицине имеются нерешенные вопросы. Предпочтительным является получение полимеров медицинского назначения методами полимеризации, а не поликонденсации, поскольку в последнем случае неизбежно образование побочных низкомолекулярных продуктов, что требует проведения дополнительной очистки конечных продуктов. Следует учитывать, что продукты биодеструкции всегда контактируют со следовыми количествами присутствующих в полимерах (и особенно композитах) остаточных мономеров и добавок (пластификаторов, стабилизаторов, красителей, наполнителей, эмульгаторов, инициаторов и др.). Кроме того, существует естественная биологическая несовместимость тканей индивидуальных живых организмов и синтетических материалов, из-за чего нередки случаи отторжения организмом медицинских изделий из полимеров. Можно прогнозировать, что усилия исследователей в ближайшем будущем будут направлены на разработку принципов и методов повышения биосовместимости полимерных материалов, в том числе за счет создания новых рецептур на базе биополимеров и функциональных модификаторов.

2. Краткая характеристика основных полимеров для изделий медицинского назначения. Целлюлоза – один из самых распространенных природных полимеров. Из целлюлозных волокон получают малосминаемые ткани, ионообменные, негорючие, гемостатические и бактерицидные материалы. Гидратцеллюлозные (вискозное и медноаммиачное волокно) и эфироцеллюлозные материалы (ацетатное и триацетатное волокно), пленки (целлофан) и микрокристаллическую целлюлозу применяют при изготовлении лекарственных препаратов, сорбентов в аналитической и препаративной хроматографии, полупроницаемых мембран для гемодиализаторов и др.

Применение в медицине синтетического каучука ограничено из-за более низких по сравнению с натуральным каучуком са-

нитарно-гигиенических характеристик. Для натурального каучука характерны нетоксичность и высокая эластичность, что обеспечивало его широкое применение в медицине до последней четверти XX века [7]. В последние годы каучук утрачивает доминирующее положение в производстве медицинских товаров. Основная причина – усиливающаяся тенденция к переходу на изделия одноразового применения (катетеры, зонды, трубки для переливания крови и т.д.) из технологически более удобных синтетических полимеров: полиэтилена высокого давления, сополимеров этилена с винилацетатом, полиамидов, поливинилхлорида и других термопластичных полимеров, а также термореактивных полиорганосилоксанов.

Среди полиэтиленов особое место занимает сверхвысокомолекулярный полиэтилен, по комплексу свойств являющийся одним из оптимальных материалов для вкладышей чашек эндопротезов суставов [8]. Полиэтилены безвредны с экологической точки зрения, так как из них не выделяются в окружающую среду опасные для здоровья человека вещества. Их применяют для изготовления упаковочных и липких пленок, катетеров, дренажных и ирригационных устройств, опорных пластин для полупроницаемых мембран в гемодиализаторах и гемооксигенаторах; присоединительных элементов; шприц-тюбиков, капельниц, лабораторной посуды. Медицинские изделия из полиэтиленов стерилизуют в заводских условиях ионизирующими излучениями и оксидом этилена. В клиниках, согласно Приказу МЗ РБ № 165 от 25.11.2002 г., их обеззараживание проводят дезинфицирующими растворами. Полипропилен в медицине применяется для изготовления одноразовых шприцов, деталей и узлов аппаратуры для гемодиализа и оксигенизации, упаковочных пленок, протезов сосудов и др. [9].

Из полистирола и его сополимеров изготавливают лабораторную посуду, корпусные и другие конструкционные элементы приборов и аппаратов, шприцы одноразового применения, детали медицинских инструментов [10].

Поливинилхлорид применяется в медицине в качестве материала для катетеров, зондов, бужей, дренажных устройств, систем забора и переливания крови, кровепроводящих магистралей и др. Ранее поливинилхлорид рассматривали как нетоксичный полимер, однако в последнее время указывается на возможность наличия в нем вредных примесей, способных накапливаться в организме, поэтому его часто заменяют полиорганосилоксанами [10].

Практическое применение в медицине нашел полимер с торговой маркой «Фторопласт-4». Потребительные свойства фторопласта-4 медицинского назначения определяются его высокой химической стойкостью и биологической инертностью. В этом он превзошел все остальные металлические и неметаллические материалы, применяемые в медицине [11]. Недостатком фторопластов является низкая радиационная стойкость. В то же время фторопласт-4 является одним из лучших диэлектриков, обладает исключительно низким коэффициентом трения и высокой термостойкостью. Из него изготавливают сердечно-сосудистые катетеры, интравенозные канюли, детали и узлы аппаратуры для внепочечного очищения крови, вспомогательного кровообращения, лабораторную посуду, предметы ухода за больными, искусственные кровеносные сосуды, ленты для пластики связок и сухожилий и т.п.

Синтетические алифатические полиамиды как конструкционные материалы обладают ценными свойствами: низким коэффициентом трения, высоким сопротивлением истиранию, прочностью. Сорбируют воду и спирты, пластифицируясь ими и набухая. В медицине капрон и найлон применяются для изготовления имплантатов, деталей и узлов медицинских приборов и аппаратов, лабораторной посуды, оправ для очков, канюлей переходных, нитей хирургически [10].

Изделия из пентапласта выдерживают 50 циклов стерилизации сухим воздухом, 400 циклов при температуре 120–134 °С и стойки к большинству дезинфицирующих средств. Из пентапласта изготавливают шприцы, детали и узлы ингаляторов, корпусные элементы для датчиков прямого замера давления крови, лабораторную посуду (колбы, пипетки, переходники и др.) [10].

Свойства полиэтилентерефталата – токсикологическая инертность, устойчивость к воздействию микроорганизмов, низкая проницаемость для кислорода и азота, хорошая влагостойкость [12]. Волокна из полиэтилентерефталата являются основой для изготовления протезов кровеносных сосудов, где важнейшей характеристикой является пористость боковой стенки сосуда. Наличие пор в стенке позволяет естественным тканям кровеносных сосудов прорастать в них, тем самым обеспечивая вживление протеза. Биологиче-

ская пористость оценивается количеством крови, проходящей через единицу боковой поверхности протеза в минуту. Протезы из полиэфирных волокон вот уже более 20 лет с успехом используются для замены пораженных участков сосудистой системы. Материал применяется для получения блистерной упаковки для инструментов, хирургической нити, синтетических кровеносных сосудов, имплантатов [10].

Из акриловых полимеров наибольшее применение в медицине нашел полиметилметакрилат (оргстекло или плексиглас) – для оптических систем эндоскопов, конструкционных элементов медицинских приборов, очковых и контактных линз, капельниц к системам для переливания крови, протезов, емкостей для консервации, искусственных челюстей, зубов и пломб [10].

Поликарбонат характеризуется малой токсичностью и возможностью многократной стерилизации паром под давлением при температуре 132 °С. Применяется для получения шприцов многократного использования, деталей и узлов медицинских приборов и аппаратов, лабораторной посуды, протезно-ортопедических изделий. Однако после годичного цикла стерилизации физико-механические свойства изделий из поликарбоната значительно ухудшаются.

Свойства полиуретанов определяются высокой механической прочностью, обусловленной регулярностью структуры макромолекул и ввиду этого сильным межмолекулярным взаимодействием [13]. В медицине полиуретаны применяются в качестве материала для изготовления деталей и узлов к аппаратуре экстракорпорального кровообращения, внутриаортальных баллонных катетеров [12].

Полиорганосилоксаны [14] отличает физиологическая инертность, они не имеют запаха и вкуса, не поддерживают рост бактерий, не травмируют живые ткани и обладают непревзойденными свойствами по проницаемости по отношению к кислороду и углекислому газу. В настоящее время полиорганосилоксаны быстро вытесняют не только натуральный каучук, но и другие полимеры. Используются для изготовления имплантатов, деталей искусственных клапанов сердца, мембран оксигенаторов, урологических катетеров, деталей шприцев, катетеров, трубок, деталей и узлов медицинских приборов и аппаратов и т.д. Важнейшим представителем этого класса полимеров является полидиметилсилоксан (силиконовый каучук) [10]. Полисилоксаны (например, трифторпропилметилполисилоксан) и силиконовые резины на их основе широко используются для создания медицинских изделий, контактирующих с кровью, элементов искусственных клапанов сердца, мембран искусственных клапанов сердца, частей аппаратов искусственного кровообращения и искусственной почки. Жидкие кремнийорганические полимеры (силиконовые масла) обладают еще одним чрезвычайно перспективным свойством: как и некоторые фторсодержащие олигомеры и полимеры, они способны растворять и удерживать до 20 % кислорода. Это свойство легло в основу их использования в качестве новых перспективных плазмозаменителей и «дыхательных жидкостей», которые перспективны для использования в аппаратах искусственного кровообращения.

Полилактиды в настоящее время считаются одними из самых перспективных биодеградируемых полимеров, поскольку сравнительно быстро разлагаются на углекислый газ и воду. Главное преимущество полилактидов – возможность переработки всеми способами, применяемыми для переработки термопластов [15]. Широкое их применение ограничивается высокой стоимостью. Для улучшения свойств полилактидов (жесткость, проницаемость, термостабильность) используется их сополимеризация, например, с производными стирола и полиэтиленоксида.

Поликапролактон имеет хорошие реологические и вязкоупругие свойства и является биосовместимым и биодеградируемым, хотя полное его разложение может занять до двух лет. Выраженная гидрофобность поликапролактона затрудняет адгезию и пролиферацию клеточных элементов на поверхности тканеинженерных конструкций. Однако универсальность поликапролактона заключается в том, что его можно модифицировать сополимеризацией или совмещать с другими веществами с сохранением комплекса основных свойств. Поликапролактон хорошо совместим с природными полимерами (крахмал, гидроксиапатит, хитозан), синтетическими полимерами (полиэтиленгликоль, полиуретаны, оксазолины, полиэтиленоксид, поливиниловый спирт, полилактиды) и гликолевой кислотой [15]. Применяется в качестве экологически чистой биоразлагаемой упаковки, одноразовой посуды, средств личной гигиены, хирургических нитей, швов, гидрогелей, костных винтов, каркасов, имплантатов для заместительной хирургии, а также в системах доставки лекарств. Мо-

жет быть применен в виде микросфер, микрокапсул, наночастиц [16]. Изделия из полилактида и поликапролактона могут быть получены методом 3D-печати.

Полиэфируретаны обладают хорошей тромборезистентностью и применяются для изготовления изделий, кратковременно контактирующих с кровью. Ионообменные смолы используются для восстановления кислотно-щелочного баланса организма. Есть данные о положительных результатах применения ионообменных смол для лечения сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний, печеночной и почечной недостаточности, сахарного диабета.

3. Наноматериаловедение в медицине. В последнее десятилетие бурно развивается наноматериаловедение медицинской направленности [17]. От создания нового лекарства до его применения в практической медицине проходит порядка 5–10 лет. В связи с этим лекарственные средства на основе нанотехнологий имеют в большей степени статус перспективных проектов. В то же время возможности нанотехнологий в медицине колоссальны. Использование наночастиц требуемой структуры и химического состава, соизмеримых с некоторыми макромолекулами биополимеров (белки или нуклеиновые кислоты), будет обеспечивать создание уникальных условий для применения разных методов лечения – от зашивания операционных надрезов до диагностики инфекционных заболеваний и лечения опухолей. Один из наиболее привлекательных вариантов применения наночастиц – это создание сенсоров (устройств, способных реагировать на изменения среды, появление частиц какого-то определенного вещества, изменение концентрации веществ). Существует множество проектов по созданию сверхчувствительных наносенсоров, которые способны фиксировать объекты размером с молекулу даже при самых малых концентрациях, что особенно ценно для ранней диагностики заболеваний. Другим важным направлением является решение проблемы адресной доставки наночастицами лекарственных веществ к органам-мишеням. Например, куркумин, обладающий противоопухолевым действием, плохо растворим в воде, но обойти это ограничение позволяет «контейнер» из наночастиц, причем последние служат не только «транспортёром» лекарственных средств, но и защитным каркасом для них. На основе нанотехнологий получены новые шовные материалы, например, полилактатное полотно, способное без клея прикрепляться к краям ранения или хирургического надреза и закрывающее его от внешней среды, препятствуя заражению и улучшая заживление. Этот материал способен со временем разлагаться ферментами организма, поэтому шовные нити не требуется снимать.

4. Полимерные материалы в лучевой терапии. Одним из трех основных методов лечения онкологических заболеваний является лучевая терапия (ЛТ) [18]. Это – метод лечения с использованием ионизирующего излучения, при котором происходит передача его энергии в ткани человека, длящаяся доли секунды и приводящая к биохимическим, морфологическим и функциональным изменениям в клетках и тканях. В настоящее время не менее 50 % онкологических пациентов нуждаются в проведении лучевой терапии на том или ином этапе лечения. В условиях конформной ЛТ подводимые к опухоли высокие дозы излучения, наличие расположенных рядом критических органов и структур, длительность курса ЛТ (часто 6–8 недель) требуют точного повторения положения пациента во время каждого сеанса терапии. Для этой цели используются фиксирующие приспособления: термопластичные пластиковые маски, вакуумные матрацы, принимающие формы тела больного, а также подставки под верхние и нижние конечности и шею, на которых пациент проходит все этапы подготовки и сеансы ЛТ. Качественная фиксация, обеспечивающая точность и воспроизводимость укладки пациента, позволяет более точно и равномерно облучить опухоль, уменьшив отступ от клинического объема мишени, уменьшить нецелевую дозу облучения для окружающих тканей и критических органов, снизить частоту и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений [19].

Для получения фиксирующих приспособлений используют термопластичные полимеры. В 1971 г. в Воронежском филиале Всесоюзного НИИ синтетического каучука разработан термоформуемый материал медицинского назначения «поливик», который представляет собой композицию на основе полиизопреновых каучуков (транс-1,4 полиизопрена), размягчавшуюся при повышении температуры в пределах 60-70 °С (что позволяет не травмировать кожные покровы пациента) и вновь отвердевавшую при охлаждении. Для фиксации пациентов в ЛТ широко применяются термопластичные маски для головы и шеи,

грудной клетки и молочной железы, малого таза. Основные характеристики фиксирующих масок из термопластичных полимеров – температура размягчения в водяной или сухой бане 65-72 °С, время размягчения и затвердевания 3-5 минут, минимальная усадка готовой маски в процессе затвердевания, минимальная адгезия маски к коже, прочность маски и стабильность ее формы на всем протяжении лечения (до 8 недель), радиопрозрачность маски, «память формы», что позволяет использовать маски несколько раз. Популярен термопласт бельгийской фирмы «Orfit» Aquaplast RT™, при изготовлении которого смесь основного ингредиента (полимер с температурой формования ниже 100 °С) с пенообразователем подвергается многократной обработке экструзией в двухшнековом экструдере при заданных температурно-временных режимах. Лист материала фирмы «Orfit» разогревают в сухой или влажной среде до 60-70 °С, после чего им можно обтянуть и отмоделировать практически любой сегмент тела. Материал немецкой фирмы «КОВ» содержит термопластичный полимер (полиэфиры, их сополимеры, поливинилацетат, его сополимер с этиленом и полиолефины с температурой размягчения 50-90 °С) и, по меньшей мере, один слой нетканого материала в виде полотна. Однако в Беларуси подобные материалы не производятся, а импортные обладают высокой стоимостью.

5. Полимерные клеи. В хирургии широко применяются клеевые герметики и адгезивы для закрытия ран и наложения швов [20]. К основным требованиям, предъявляемым к медицинским адгезивам, относятся способность прочно удерживать соединение поверхностей ткани, быть достаточно пористым и эластичным, аутостерильным или легко стерилизоваться без потери свойств, не вызывать сильной тканевой реакции, не быть токсичным, не обладать аллергическим и канцерогенным действием, рассасываться и выводиться из организма по мере естественного срастания тканей и не препятствовать этому срастанию.

Наиболее распространенными медицинскими адгезивами (в частности, для полостной хирургии) являются клеевые композиции, содержащие фибриноген, получаемый из плазмы крови крупного рогатого скота, а также цианакрилатные клеи. Известен получаемый из бычьей сыворотки тканевый фибриновый клей, который обладает хорошим гемостатическим эффектом, совместим с биологической тканью, нетоксичен, способствует быстрому залечиванию ран и росту ткани. Недостатки: относительно невысокая адгезионно-когезионная прочность, сложность применения (состоит из нескольких компонентов, которые наносятся последовательно с помощью специальных устройств), сложность приготовления состава и его высокая стоимость.

Заключение

Развитие методов синтеза и модификации полимерных материалов, взаимопроникновение идей и методов химии, биологии и медицины позволяют решать ряд важных задач практической медицины. Предстоит еще много сделать в плане развития новых подходов в полимерном материаловедении с целью совершенствования полимерных материалов и композитов медицинского назначения, особенно по трём ведущим позициям: в части импортозамещения, соблюдения заданного уровня физико-химических свойств и обеспечения регулируемого биоразложения. Одновременно с этим требуется вести систематизацию организационно-технических мероприятий с целью своевременного внедрения полимерных материалов и композитов в медицинскую практику, что будет способствовать повышению общего уровня качества и эффективности лечебного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канюков ВН, Стрекаловская АД, Килькинов ВИ, Базарова НВ. Материалы для современной медицины. Оренбург, РФ: ГОУ ОГУ; 2004. 113 с.
2. Николаев ВИ. Трибология искусственных суставов. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2005; 4(6):123-31.
3. Ганин ВП, Морозов ВВ, Жданов АВ. Биотехнические и медико-биологические аспекты разработки имплантируемых систем пульсового типа обхода левого желудочка сердца. Владимир, РФ: Изд-во Владимирского гос. ун-та; 2007. 124 с.
4. Безруков ВМ, Григорьянц ЛА, Рабухина НА, Бадалян ВА. Амбулаторная хирургическая стоматология современные методы. 2-е изд. Москва, РФ: Медицинское информационное агентство; 2004. 112 с.
5. Шефтель ВО, Дышиневич НЕ, Сова РЕ. Токсикология полимерных материалов. Москва, СССР: Издание «Здоровье»; 1988. 216 с.
6. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии: электронный учебно-методический комплекс. [Электронный ресурс] Красноярск, РФ: Сибирский федеральный университет; 2009:156–165 [Дата обращения: 2019 Май 11]. Available from http:// files.lib.sfu-kras.ru/ebibl/umkd/1324/u_manual.pdf

7. Матвеева ЛЮ. Из истории создания синтетического каучука. *Молодой Ученый.* 2014;14.1:1-3.
8. Pinchuk LS, Nikolaev VI, Tsvetkova EA, Goldade VA. Tribology and biophysics of artificial joints. London, Amsterdam; Elsevier, 2006. 250 p.
9. Уайт ДжЛ, Чой ДД. Полиэтилен, полипропилен и другие полиолефины: пер. с англ. Санкт-Петербург, РФ: Профессия; 2007. 250 с.
10. Васнецова ОА. Медицинское и фармацевтическое товароведение: 3-е изд., перераб. и доп. Москва, РФ: Авторская Академия; 2016. 424 с.
11. Логинова АВ, Марцияш ДА. Получение волокнистого политетрафторэтилена. Наука в современном мире: вопросы теории и практики: материалы Междунар. (заочной) науч.-практ. конференции. София, Болгария: Научно-издательский центр «Мир науки»; 2018; С. 28-31.
12. Карницкий ВИ, Микитаев ДК. Получение и переработка полиэтилентерефталата. Москва, РФ: Издательство РХТУ им. Д.И. Менделеева; 2015. 282 с.
13. Зонненшайн М. Полиуретаны. Состав, свойства, производство, применение: пер. с англ. Санкт-Петербург: ЦОП, Профессия; 2018. 576 с.
14. Штильман МИ. Полимеры медико-биологического назначения. Москва, РФ: ИКЦ, Академкнига; 2006. 400 с.
15. Бессонова ВА. Сложные полиэфиры: полилактид и поликапралактон. *Современные Научные Исследования и Инновации.* 2017;1(6а):34-36.
16. Woodruff MA, Hutmacher DW. The return of a forgotten polymer – Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science.* 2010; 35(10):1217-56.
17. Герасин ВА, Антипов ЕМ, Карбушев ВВ, Куличихин ВГ, Карпачева ГП, Тальрозе РВ, Кудрявцев ЯВ. Новые подходы к созданию гибридных полимерных нанокомпозитов: от конструкционных материалов к высокотехнологичным применениям. *Успехи Химии.* 2013;82(4):303-32.
18. Залуцкий ИВ. Онкология: учеб. пособие. Минск, РБ: Вышейшая школа; 2007. 703 с.
19. Белова ВП, Глеков ИВ, Григоренко ВА, Левченко МВ, Сусулева НА, Яркина АВ. Конформная лучевая терапия в детской онкологии. *Онкопедиатрия.* 2015;2(1):54-60.
20. Щудло НА, Щудло ММ, Сбродова ЛИ. Применение тканевых адгезивов и герметиков в микрососудистой хирургии. *Научное Обозрение.* 2016;4:25-30.

REFERENCES

1. Kanyukov VN, Strekalovskaya AD, Kil'kinov VI, Bazarova NV. Materialy dlya sovremennoy meditsiny: ucheb. posobiye. Orenburg, RF: GOU OGU; 2004. 113 p. (in Russ.)
2. Nikolayev VI. Tribologiya iskusstvennykh sustavov. *Problemy Zdorov'ya i ekologii.* 2005; 4(6):123-31. (in Russ.)
3. Ganin VP, Morozov VV, Zhdanov AV. Biotekhnicheskiye i mediko-biologicheskiye aspekty razrabotki implantiruyemykh sistem pul'sovogo tipa obkhoda levogo zheludochka serdtsa: monografiya. Vladimir, RF: Izdvo Vladimirskogo gos. un-ta; 2007. 124 p. (in Russ.)
4. Bezrukov VM, Grigor'yants LA, Rabukhina NA, Badalyan VA. Ambulatornaya khirurgicheskaya stomatologiya sovremennyye metody. 2-ye izd. Moskva, RF: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2004. 112 p. (in Russ.)
5. Sheftel' VO, Dyshinevich NE, Sova RE. Toksikologiya polimernykh materialov. Moskva, SSSR: Izdaniye «Zdorov'ye»; 1988. 216 p. (in Russ.)
6. Materialy dlya meditsiny, kletochnoy i tkanevoy inzhenerii: elektronnyy uchebno-metodicheskiy kompleks. [Elektronnyy resurs| Krasnoyarsk, RF: Sibirskiy federal'nyy universitet; 2009:156–165 [Data obrashcheniya: 2019 May 15]. Available from http://files.lib. sfu-kras.ru/ebibl/umkd/1324/u_manual.pdf (in Russ.)
7. Matveyeva LYu. Iz istorii sozdaniya sinteticheskogo kauchuka. *Molodoy Uchenyy.* 2014;14.1:1-3. (in Russ.)
8. Pinchuk LS, Nikolaev VI, Tsvetkova EA, Goldade VA. Tribology and biophysics of artificial joints. London, Amsterdam; Elsevier, 2006. 250 p.
9. Uayt DzhL, Choy DD. Polietilen, polipropilen i drugiye poliolefiny: per. s angl. Sankt-Peterburg, RF: Professiya; 2007. 250 p.
10. Vasnetsova OA. Meditsinskoye i farmatsevticheskoye tovarovedeniye: 3-ye izd., pererab. i dop. Moskva, RF: Avtorskaya Akademiya; 2016. 424 p. (in Russ.).
11. Loginova AV, Martsiyash DA. Polucheniye voloknistogo politetraftoretilena. Nauka v sovremennom mire: voprosy teorii i praktiki: mater. Mezhdunar. (zaochnoy) nauch.-prakt. konf. Sofiya, Bolgariya: Nauchno-izdatel'skiy tsentr «Mir nauki»; 2018; P. 28-31. (in Russ.)
12. Karnitskiy VI, Mikitayev DK. Polucheniye i pererabotka polietilentereftalata. Moskva, RF: Izdatel'stvo RKHTU im. D.I. Mendeleyeva; 2015. 282 p. (in Russ.)
13. Zonnenshayn M. Poliuretany. Sostav, svoystva, proizvodstvo, primeneniye: per. s angl. Sankt-Peterburg: TSOP, Professiya; 2018. 576 p. (in Russ.)
14. Shtil'man MI. Polimery mediko-biologicheskogo naznacheniya. Moskva, RF: IKTS, Akademkniga; 2006. 400 p. (in Russ.)
15. Bessonova VA. Slozhnyye poliefiry: polilaktid i polikapralakton. *Sovremennyye Nauchnyye Issledovaniya i Innovatsii.* 2017;1(6a):34-36. (in Russ.)
16. Woodruff MA, Hutmacher DW. The return of a forgotten polymer – Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science.* 2010; 35(10):1217-56.
17. Gerasin VA, Antipov EM, Karbushev VV, Kulichikhin VG, Karpacheva GP, Tal'roze RV, Kudryavtsev AV. Novyye podkhody k sozdaniyu gibridnykh polimernykh nanokompozitov: ot konstruktsionnykh materialov k vysokotekhnologichnym primene-niyem. *Uspekhi Khimii.* 2013;82(4):303-32. (in Russ.)
18. Zalutskiy IV. Onkologiya: ucheb. posobiye. Minsk, RB: Vysheyshaya shkola; 2007. 703 p. (in Russ.)
19. Belova VP, Glekov IV, Grigorenko VA, Levchenko MV, Susuleva NA, Yarkina AV. Konformnaya luchevaya terapiya v detskoy onkologii. *Onkopediatriya.* 2015;2(1):54-60. (in Russ.)
20. Shchudlo NA, Shchudlo MM, Cbrodova LI. Primeneniye tkanevykh adgezivov i germetikov v mikrososudistoy khirurgii. *Nauchnoye Obozreniye. Referativnyy Zhurnal.* 2016;4:25-30. (in Russ.)

Поступила 12.05.2020
Received 12.05.2020

Принята в печать 24.05.2020
Accepted 24.05.2020

Сведения об авторах:

Лось Дмитрий Михайлович – главный врач У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; https://orcid.org/0000-0002-4714-4592

Шаповалов Виктор Михайлович – д.т.н., профессор, заведующий отделом №1 ГНУ «Институт механики металлополимерных систем имени В.А. Белого НАН Беларуси»; e-mail: v.shapovalov@tut.by; https://orcid.org/0000-0002-8040-1837

Зотов Сергей Валентинович – к.т.н., ведущий научный сотрудник отдела №1 ГНУ «Институт механики металлополимерных систем имени В.А. Белого НАН Беларуси»; https://orcid.org/0000-0002-6509-7398

Автор, ответственный за переписку:

Шаповалов Виктор Михайлович – e-mail: v.shapovalov@tut.by

Information about authors:

Dmitry M. Los' – Head physician of Gomel Regional Clinical Oncology Center; https://orcid.org/0000-0002-4714-4592

Victor M. Shapovalov – Doctor of Engineering Sciences, Professor, Head of Department No.1 of the SSI «Metal-Polymer Research Institute named after V.A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of the National Academy of Sciences of Belarus»; e-mail: v.shapovalov@tut.by; https://orcid.org/0000-0002-8040-1837

Sergei V. Zotov – Candidate of Engineering Sciences, Leading researcher at Department No.1 of the SSI «V.A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus»; https://orcid.org/0000-0002-6509-7398

Corresponding author:

Victor M. Shapovalov – e-mail: v.shapovalov@tut.by

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 14-20

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 14-20

ХРОНИЧЕСКОЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

© О.В. НАК[1], Н.В. ГАЛИНОВСКАЯ[2]

[1]ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 4», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы освещаются современные представления о головокружении. Существуют три типа начала хронического головокружения: с вертиго, с хронического нарушения равновесия и без известного начала. Зарубежные исследователи отмечают наиболее распространенный тип хронического головокружения – персистирующее постурально-обусловленное головокружение, которое имеет четкие диагностические критерии. В статье рассмотрены причины возникновения, особенности клинического течения, методы диагностики и лечение головокружения. Даны рекомендации по ведению пациентов с данным нарушением.

Ключевые слова: *хроническое головокружение, фобическое постуральное головокружение, персистирующее постурально-обусловленное головокружение, диагностические критерии.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Нак ОВ, Галиновская НВ. Хроническое головокружение. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):14-20

CHRONIC DIZZINESS

© OKSANA V. NAK[1], NATALYA V. GALINOVSKAYA[2]

[1]Gomel City Clinical Hospital No.4, Gomel, Republic of Belarus
[2]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

The literature review highlights modern notions of dizziness. There are three types of the onset of chronic dizziness: originating from vertigo, chronic imbalance, and the one with unknown onset. Foreign researchers mention the most common type of chronic dizziness – persistent postural-perceptual dizziness, which has clear diagnostic criteria. The article considers the causes of occurrence, features of the clinical course, methods of diagnosis, and treatment of dizziness. Some guidelines for the management of patients with this disorder have been given.

Key words: *chronic dizziness, phobic postural vertigo, persistent postural-perceptual dizziness, diagnostic criteria.*

FOR CITATION:
Nak OV, Galinovskaya NV. Chronic dizziness. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):14-20. (In Russ.)

Головокружение (ГК) – это «иллюзии движения» или «галлюцинации движения». Оно приводит к негативному влиянию и снижению качества жизни, связанного со здоровьем. ГК является нарушением взаимодействия вестибулярной, зрительной, соматосенсорной систем и особенностей восприятия [1]. ГК включает в себя: несистемное и системное головокружение, нарушение баланса, пресинкоп, синкоп, потемнение в глазах, психологические эквиваленты [1, 2].

Начало появления симптоматики пациенты описывают такими симптомами, как вращение, неустойчивость в голове, потеря равновесия, дурнота, ощущение опьянения, неустойчивость, отклонение или падения при ходьбе в одну или обе стороны, «хождение по вате», флюктуации: плохой и хороший день [1, 3, 4].

Существуют три типа начала головокружения: 1) с вертиго; 2) с хронического нарушения равновесия; 3) без известного начала [4, 5].

Тип 1 – с вертиго. Детальный расспрос позволяет выявить приступы вертиго, предшествующие хронизации: вестибулярный нейронит, вестибулярная мигрень, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) и другие [3-6, 10].

Тип 2 – хроническое нарушение равновесия. Проявляется ощущением дисбаланса в голове. Пациент ощущает себя пьяным, но коллеги и друзья не замечают изменений. Пациенты с неустойчивостью могут упасть или сильно шататься во время ходьбы. Как правило, они не ощущают нестабильности в голове, но дисбаланс ведет к нарушению походки и прогрессирует [1-5].

Провоцирующими факторами являются хронические нарушения мозгового кровообращения, паркинсонизм, церебеллярные атаксии, нейродегенерации, аномалии Арнольда-Киари, психические заболевания (шизофрения), полиневропатии [1, 3-7].

Тип 3 – без известного начала. Возникает вследствие анемии; гипотиреоидизма; диабета или гипогликемии; других эндокринологических нарушений; ортостатической гипотензии [1, 4, 7-9]; гипервентиляционного синдрома (он не является показателем психогенных нарушений, так как гипервентиляция приводит к головокружению у многих пациентов) [1]; головокружения нецеребрального происхождения (постуральная гипотензия; сердечные аритмии; воздействие лекарственных препаратов) [1, 4, 5, 7, 8].

Существует «неорганическое» головокружение, которое возникает при непривычных движениях головы или нарушении зрительных, проприо- и вестибулорецепторов, является актом самосохранения человека в пространстве и не представляет опасности [1]. К ним относятся: вестибулопатия, двигательная болезнь, укачивание, высотное и зрительное головокружение, все варианты психогенного головокружения, ортостатическая реакция [1, 5, 10, 11].

Вестибулопатия – «плохая переносимость вестибулярных раздражителей». Проявляется в течение жизни. Может быть врожденной и существовать с детства. Возникает неполноценность вестибулярной системы в целом, но главным образом отолитового аппарата. Лица с идиопатическим вариантом вестибулопатии, как наиболее распространенным, плохо переносят транспорт, качели, лифт, но при этом с легкостью танцуют вальс [12].

Двигательная болезнь – собирательное понятие, включающее различные формы вестибуловегетативных расстройств, вызываемых разнообразными причинами (морская, воздушная, космическая, автомобильная болезнь), а также при мнимом движении. Основными симптомами болезни являются: тошнота, рвота, потливость, побледнение, учащенное дыхание, головная боль, головокружение, носящее преходящий характер, апатия, депрессия [1, 2, 11].

Укачивание возникает в результате воздействия фактора ускорения тела при несоответствии между афферентацией, поступающей в мозг от зрительной и вестибулярной систем [1].

Высотное головокружение обычно относят к психопатологическим феноменам, таким как невротическая акрофобия. Возникает, когда расстояние между человеком и наблюдаемыми им неподвижными объектами превышает некую критическую величину. Акрофобия формируется только у людей, у которых физиологическое высотное головокружение формирует стойкие фобические расстройства. Возникают диссоциации между объективной и субъективной оценками риска падения, определенную роль при этом играют невротические реакции [1, 5, 11].

Зрительно обусловленное головокружение возникает при наблюдении за быстро движущимися предметами в результате непроизвольных движений глаз [1, 2, 11]. Триггерной ситуацией являются полки супермаркета или визуальное движение очень больших объектов. Визуальное вертиго характеризуется пространственной дезориентацией, беспокойством и ухудшением при интенсивной зрительной нагрузке. Наблюдается движение глаз при осмотре люминесцентных объектов. Хорошо поддается реабилитации при повторном воспроизведении стимула [1, 5, 11].

Фобическое постуральное головокружение (PPV) включает следующие симптомы: тревога – 60 %, депрессия – 45 %, фобии, расстройства поведения (негативизм и осторожность, обсессивно-компульсивное расстройство, деперсонализация), когнитивные нарушения, расстройство сна, нарушение его качества, мигрень [5, 10, 11].

Брандт и Дитрих предположили, что пациенты с PPV стали сознательно сенсибилизированы к преходящим расхождениям между предсказанными и фактическими постуральными движениями. Обычно эти сигналы используются для инстинктивной коррекции движений. Пациенты, которые осознают эти сигналы, прилагают больше усилий для поддержания контроля над осанкой. Эти обстоятельства влияют на нормальную реадаптацию и приводят в движение порочный круг дезадаптации. В данном случае ожидание головокружения и неустойчивости приводит к субъективным ощущениям головокружения во время каждодневной вестибулярной и зрительной стимуляции (например, передвижения, встречая сложные визуальные сигналы), что усиливает напряженность позы и походки. Отвлечение внимания от повышенной внимательности к постуральному контролю может временно восстановить здоровую функцию, что можно использовать в терапии для облегчения функциональной реабилитации [3, 11].

Сосудистые и несосудистые дегенерации характеризуются персистирующим вестибулярным синдромом, длящимся более 3 месяцев. ГК является постурально-обусловленным при вставании, активных и пассивных движениях, после движения или при визуальной стимуляции. Возможна неустойчивость, дисбаланс, пресинкоп, обморок [1-6, 8, 11, 13].

Персистирующее постурально-обусловленное головокружение (PPPD) – это хроническое не прогрессирующее вертиго или головокружение, которое связано с движением. Чаще болеют женщины, средний возраст составляет 40 лет. Средняя длительность заболевания – 4,5 года, до 10 лет. Выраженность – от легкой до тяжелой степени [3, 5, 8, 11, 13].

PPPD может быть вызвано состояниями, которые нарушают равновесие, включая периферические или центральные вестибулярные расстройства, другие медицинские заболевания или психологические расстройства и может присутствовать отдельно или сосуществовать с другими заболеваниями. Некоторые исследователи предполагают, что PPPD может быть вызвано функциональными изменениями в механизмах постурального контроля, мультисенсорной обработкой информации или кортикальной интеграцией пространственной ориентации и оценки угроз [11].

Нормальный физиологический ответ на возникновение ГК или угрозы падения заключается в активизации стратегий постурального контроля с высокой степенью риска (например, усиленная стойка, короткие шаги). И в большей степени полагается на визуальные или соматосенсорные сигналы, чем на вестибулярные сигналы, как это наблюдается у здоровых людей, подверженных боязни больших высот или скользких поверхностей. У пациентов, у которых развивается постоянное ГК после острых вестибулярных синдромов, неспособность к симптоматическому выздоровлению прогнозируется острой поведенческой реакцией, включающей высокую тревожность, чрезмерную бдительность в отношении вестибулярных ощущений и ощущений равновесия и постоянную высокую зависимость от визуальных сигналов для сравнения пространственной ориентации с теми, кто поправляется [3].

Ключевым патофизиологическим аспектом PPPD является центральная сенситизация, которая приводит к неадекватной оценке физиологических проприоцептивных, визуальных и лабиринтных стимулов с последующей гиперреактивностью на подпороговые стимулы. Тревога, стрессоры, обсессивные и депрессивные расстройства могут играть роль триггера эпизодических или хронических вестибулярных нарушений, а могут являться и вторичными при возникновении вестибулярных расстройств [3, 9]. Персистенция PPPD имеет прямую связь с тяжестью инициального эпизода ГК и тяжестью тревоги при этом эпизоде. Тревога влияет на постуральный контроль, двигательную координацию и регуляцию взора. Это усугубляет симптоматику по механизму «порочного круга». Частота тревожных расстройств у пациентов варьирует от 3 до 41 %. [8, 9, 11].

Патофизиологические механизмы PPPD: 1) предрасполагающие (вестибулярные; претревога; черты личности); 2) физиологические (дистресс); 3) патологические (депрессия; фобия; тревога; PPV).

Провоцирующими факторами являются: редкие (аритмия, побочные действия лекарств); дизавтономия; черепно-мозговая травма (ЧМТ) легкой степени; тревога с головокружением; панические атаки; вестибулярная мигрень; острое вертиго центрального или периферического генеза [3, 5, 8, 11].

PPPD обычно начинается вскоре после перенесенного острого заболевания, проявлявшегося системным ГК, шаткостью, ГК иного вида или нарушением равновесия (ДППГ, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера, инсульт, вестибулярная мигрень, панические атаки, легкая ЧМТ (сотрясение головного мозга) или хлыстовая травма шеи) [8, 9, 11].

Клиническая картина PPPD может формироваться тремя путями: 1) психогенным (тревога – единственная причина ГК); 2) отогенным (отоневрологические заболевания являются триггером, активирующим тревожное расстройство); 3) смешанным (отоневрологическое заболевание вызывает головокружение, усиливающее уже имеющуюся тревогу) [8, 11].

Симптомами PPPD являются: постоянное ощущение покачивания или шаткости и/или несистемное головокружение, длящееся не менее 3 месяцев (как минимум 15 дней в месяц); усиление симптомов в вертикальном положении и при воздействии провоцирующих факторов внешней среды (например, движущиеся предметы, толпа, открытое пространство) [3, 8, 9, 11].

Пациенты описывают свои жалобы, как «Я ЧУВСТВУЮ»: чувство движения; чувство раскачивания (как в лодке); чув-

ство падения; чувство промахивания; дезориентация в пространстве [3, 5, 11].

Коррекция PPPD и адаптация к нему:

1. Триггерами PPPD могут быть: пресинкоп, паническая атака, острая адаптация, высокое напряжение постурального контроля, визуально-соматическая зависимость или метеозависимость. Для PPPD важным внутренним показателем является оценка движения и ориентации тела относительно силы тяжести с сопутствующими воздействиями на моторный контроль походки и равновесия, что приводит к высокому риску стратегий постурального контроля и ужесточению самоконтроля. К предрасполагающим факторам относятся: невротические черты и предшествующая тревога.

2. Ужесточение самоконтроля приводит к вторичным эффектам: напряжению мышц шеи, расстройству ходьбы, шаткости и падениям, агорафобии, усталости, десоциализации, искажению афферентного сигнала.

3. Вертикальное положение, движения, визуальные стимулы провоцируют возникновение ощущения головокружения и нестабильности [3, 5, 8, 9, 11].

Ре-адаптация: 1) вестибулярные упражнения; 2) медикаментозное лечение; 3) когнитивно-поведенческая терапия [3, 5, 8, 9, 11, 13].

Восстановление возможно в том случае, когда острое событие проходит, тогда пациент может вернуться в свое преморбидное состояние. Время, необходимое для восстановления, зависит от ряда факторов: вызвало ли событие постоянное повреждение вестибулярной системы или действительно ли произошло выздоровление; от возраста пациентов, уровня их активности, состояния контралатеральной вестибулярной системы; находились ли они на долгосрочных вестибулярных супрессивных препаратах; а также от состояния центральной нервной системы (ЦНС) [5].

Диагностические критерии PPPD:

A. Один или более симптомов головокружения (дисбаланс, неустойчивость, вертиго, нарушение пространственной ориентации) длительностью ежедневно 1 месяц или периодически 3 месяца: 1) длительность симптомов более 1 часа. Симптомы могут растягиваться по времени или убывать. Возникают более нескольких дней, минимум 15 из 30 дней; 2) симптомы могут не длиться весь день.

B. Персистирующие симптомы могут возникать без провокации или с провокацией тремя факторами: 1) переход в вертикальное положение; 2) активные или пассивные движения, приводящие к изменению позиции тела; 3) провокация визуальными стимулами.

C. Расстройство персистирует будучи обусловлено головокружением, неустойчивостью, дисбалансом, включая острые эпизоды или хронический вестибулярный синдром, другие неврологические, медицинские или психологические проблемы: 1) острые или эпизодические состояния (симптомы попадают под критерии A, но могут интермиттировать в персистирующие); 2) симптомы развиваются медленно или имеет место их постепенное ухудшение.

D. Симптомы обусловлены определенным дистрессом или функциональными расстройствами.

E. Симптомы не могут быть достаточно хорошо оценены для других заболеваний или расстройств [3, 11, 13].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика поможет исключить такие заболевания, как: последствия вестибулярного нейронита, инсульта, декомпенсация врожденной вестибулопатии; периодические атаки: вестибулярная мигрень, болезнь Меньера, ДППГ; манифестация хронических заболеваний: тревога и депрессия, пост-шоковый синдром, вегетативные расстройства, заболевания сердца; другие хронические вестибулярные синдромы, билатеральная вестибулопатия, нейродегенеративные заболевания; медикаментозные и психиатрические нарушения [3, 11].

Лечение головокружения

Купирование приступа проводится: вестибулолитическими препаратами (бетагистина дигидрохлорид); противорвотными препаратами (метоклопромид); глюкокортикостероидами; анксиолитиками; вестибулярной реабилитацией, купированием приступа мигрени [3, 14].

Поддерживающая терапия включает в себя: вестибулолитические препараты (бетагистина дигидрохлорид); антидепрессанты; вестибулярную реабилитацию; профилактику мигрени [3, 5, 9, 14].

Медикаментозное лечение может быть использовано для симптоматического лечения головной боли, нарушений сна, тревоги, коморбидных психических проблем (депрессивный эпизод, тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство) [3, 5, 15, 16].

Симптоматическое лечение проводится: анксиолитическими средствами (тофизопам, диазепам); при судорожном синдроме – противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота); при болевом синдроме – прочие анальгетики-антипиретики (метамизол натрия, парацетамол); при рвоте – прокинетики (домперидон, метоклопрамид); при вестибулярном синдроме – средства для устранения головокружения (бетагистин); психостимуляторы и ноотропы – пирацетам; прочие средства для лечения заболеваний нервной системы – этилметилгидроксипиридина сукцинат, метилэтилпиридинола гидрохлорид [17].

Коррекция хронического головокружения:

1) пациенты с вестибулярным нейронитом и отсутствием психической составляющей со зрительным головокружением нуждаются в обучении;

2) пациенты с психогенным компонентом и отсутствием объективных нарушений баланса – в психотерапии и психокоррекции;

3) минимальная вестибулярная и максимальная поведенческая терапия [3, 9, 14].

При постуральной коррекции проводится последовательное выполнение заданий по поддержанию вертикальной позы на статической и динамической стабилоплатформах с применением биологической обратной связи и одновременным решением когнитивных задач (счет, повторение связок слов). Данный метод используется для коррекции ранних проявлений постуральных и когнитивных расстройств у пациентов, а также нарушений выполнения двойных задач [18].

Дисбаланс серотонинергических структур мозга – ведущая причина развития тревоги и депрессия [9, 19]. Дефицит серотонина в ЦНС – ключевой фактор депрессии. Серотонин в ЦНС оказывает как возбуждающее, так и тормозное действие в разных отделах мозга [19]. Антидепрессанты – это группа психотропных препаратов с преимущественным воздействием на патологически сниженное настроение (депрессия) [19, 20], которые классифицируются как: 1) трициклические и четырехциклические антидепрессанты – амитриптилин, мапротилин; 2) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – сертралин, флуоксетин, циталопрам, флувоксамин, пароксетин; 3) селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина – венлафаксин; 4) ингибиторы моноаминооксидазы (обратимые и необратимые) – моклобенид; 5) атипичные трициклические антидепрессанты [14, 19, 20].

Заключение

Проведенный обзор литературы показал, что хроническое головокружение имеет ряд особенностей. Персистирующее постурально-обусловленное головокружение может быть вызвано такими провокациями, как переход в вертикальное положение, активные и пассивные движения, визуальные стимулы. Достаточно большой процент PPPD может сопровождаться тревожным расстройством. Продолжается поиск дополнительной диагностики и новой тактики лечения хронического головокружения для улучшения помощи и качества жизни пациентов. Поэтому актуальной остается задача разработки алгоритма диагностики и лечения хронического головокружения у взрослого населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Латышева ВЯ. Головокружение: клиника, дифференциальная диагностика, лечение: учеб.-метод. пособие к практ занятиям по неврологии и нейрохирургии для студентов 6 курса лечебного факультета медицинских вузов, неврологов, отоларингологов, субординаторов-терапевтов и врачей общей практики. Гомель, РФ: ГомГМУ; 2018. 60 с.
2. Brandt T, Strupp M, Dieterich M. Five keys for diagnosing most vertigo, dizziness, and imbalance 3 syndromes: an expert opinion. *J Neurol.* 2013;261(1):229-31.
3. Popkirov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol.* 2018;18(1):5-13.
4. Ермолаева АС. Хроническое головокружение: причины, тактика ведения пациента. *Русский Медицинский Журнал.* 2017;9:677-80.
5. Staab JP. Chronic subjective dizziness. *Continuum (Minneap Minn).* 2012;18(5):1118-41.
6. Indovina I, Riccelli R, Chiarella G, Petrolo C, Augimeri A, Giofre L, Lacquaniti F, Staab JP, Passamonti L. Role of the Insula and Vestibular System in Patients with Chronic Subjective Dizziness: An fMRI Study Using Sound-Evoked Vestibular Stimulation. *Front. Behav. Neurosci.* 2015;09:334.
7. Аленикова ОА, Марьенко ИП. Головокружение: особенности диагностики и лечения. *Медицинские Новости.* 2013;3:21-22.
8. Bittar RS, Lins EM. Clinical characteristics of patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(3):276-82.
9. Ertugrul S, Soylemez E, Gurel T. Determination of Predictors For Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *KBB-Forum.* 2019;18(3):249-56.
10. Popp P, Zu Eulenburg P, Stephan T, Bögle R, Habs M, Henningsen P, Feuerecker R, Dieterich M. Cortical alterations in phobic postural vertigo – a multimodal imaging approach. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(6):717-29.

11. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Rolf J, Strupp M, Brandt T, Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *Journal of Vestibular Research.* 2017;27(4):191-208.
12. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, Della Santina CC, Kingma H. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *Journal of Vestibular Research.* 2017;27(4):177-89.
13. Ignace Sezier AE, Saywell N, Terry G, Taylor D, Kayes N. Working-age adults' perspectives on living with persistent postural-perceptual dizziness: a qualitative exploratory study. *BMJ Open.* 2019;9(4):1-10.
14. Trinidade A, Goebel JA. Persistent Postural-Perceptual Dizziness-A Systematic Review of the Literature for the Balance Specialist. *Otol Neurotol.* 2018;39(10):1291-303.
15. Sivan M, Neumann V, Kent R, Stroud A., Bhakta BB. Pharmacotherapy for treatment of attention deficits after non-progressive acquired brain injury. A systematic review. *Clin Rehabil.* 2010;24(2):110-21.
16. Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer DC, Timmons SD. et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA.* 2012;308(19):1993-2000.
17. Постановление №8 от 18.01.2018 года, приложение 2 к клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)».
18. Сидорович ЭК, Лихачев СА, Клишевская НН, Павловская ТС. Результаты тренировки постуральной и когнитивной функций у пациентов с хроническими ишемическими нарушениями мозгового кровообращения с применением статической и динамической стабилоплатформ. *Неврология и Нейрохирургия. Восточная Европа.* 2015;1:69-78.
19. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:875-88.
20. Давыдов АТ, Петрова НН, Литвинцев СВ, Бутко ДЮ, Стрельников АА. Современные антидепрессанты, их роль и место в психиатрической и общемедицинской практике. *Обзоры по Клинической Фармакологии и Лекарственной Терапии.* 2007;5:49-62.

REFERENCES

1. Latysheva V.YA. Golovokruzhenie: klinika, differentsialnaya diagnostika, lechenie: ucheb.-metod. posobie k prakticheskim zanyatiyam po nevrologii i neyrohirurgii dlya studentov 6 kursa lechebnogo fakulteta meditsinskih vuzov, nevrologov, otolaringologov, cubordinatorov-terapevtov i vrachey obschey praktiki. Gomel: GomGMU; 2018. 60 p. (in Russ.)
2. Brandt T, Strupp M, Dieterich M. Five keys for diagnosing most vertigo, dizziness, and imbalance 3 syndromes: an expert opinion. *J Neurol.* 2013;261(1):229-31.
3. Popkirov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol.* 2018;18(1):5-13.
4. Ermolaeva AS. Hronicheskoe golovokruzhenie: prichinyi, taktika vedeniya pacienta. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2017;9:677-80. (in Russ.)
5. Staab JP. Chronic subjective dizziness. *Continuum (Minneap Minn).* 2012;18(5):1118-1141.
6. Indovina I, Riccelli R, Chiarella G, Petrolo C, Augimeri A, Giofre L, Lacquaniti F, Staab JP, Passamonti L. Role of the Insula and Vestibular System in Patients with Chronic Subjective Dizziness: An fMRI Study Using Sound-Evoked Vestibular Stimulation. *Front Behav Neurosci.* 2015;09:334.
7. Alenikova OA, Marenko IP. Golovokruzhenie: osobennosti diagnostiki i lecheniya. *Medicinskie Novosti.* 2013;3:21-22. (in Russ.)
8. Bittar RS, Lins EM. Clinical characteristics of patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(3):276-82.
9. Ertugrul S, Soylemez E, Gurel T. Determination of Predictors For Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *KBB-Forum.* 2019;18(3):249-56.
10. Popp P, Zu Eulenburg P, Stephan T, Bögle R, Habs M, Henningsen P, Feuerecker R., Dieterich M. Cortical alterations in phobic postural vertigo – a multimodal imaging approach. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(6):717-29.
11. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Rolf J, Strupp M, Brandt T, Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *Journal of Vestibular Research.* 2017;27(4):191-208.
12. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, Della Santina CC, Kingma H. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *Journal of Vestibular Research.* 2017;27(4):177-89.
13. Ignace Sezier AE, Saywell N, Terry G, Taylor D, Kayes N. Working-age adults' perspectives on living with persistent postural-perceptual dizziness: a qualitative exploratory study. *BMJ Open.* 2019;9(4):1-10.
14. Trinidade A, Goebel JA. Persistent Postural-Perceptual Dizziness-A Systematic Review of the Literature for the Balance Specialist. *Otol Neurotol.* 2018;39(10):1291-303.
15. Sivan M, Neumann V, Kent R, Stroud A, Bhakta BB. Pharmacotherapy for treatment of attention deficits after non-progressive acquired brain injury. A systematic review. *Clin Rehabil.* 2010;24(2):110-21.
16. Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer DC, Timmons SD. et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA.* 2012;308(19):1993-2000.
17. Postanovlenie №8 ot 18.01.2018 goda, prilozhenie 2 k klinicheskomu protokolu «Diagnostika i lechenie patsientov s zabolevaniyami nervnoi cictemyi (vzrosloe naselenie)». (in Russ.)
18. Sidorovich EK, Lihacev SA, Klishevskaya NN, Pavlovskaya TS. Rezultatyi trenirovki posturalnoy i kognitivnoy funktsiy u patsientov s hronicheskimi ishemicheskimi narusheniyami mozgovogo krovoobrascheniya s primeneniem staticheskoi i dinamicheskoy stabiloplatform. *Nevrologiya i Neyrohirurgiya. Vostochnaya Evropa.* 2015;1:69-78. (in Russ.)
19. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:875-88.

20. Davyidov AT, Petrova NN, Litvintsev SV, Butko DYU, Strelnikov AA. Sovremennyie antidepressanty, ih rol i mesto v psihiatricheskoi i obschemeditsinskoi praktike. *Obzoryi po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarstvennoy Terapii.* 2007;5:49-62. (in Russ.)

Поступила 27.02.2020
Received 27.02.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Нак Оксана Викторовна – врач-невролог неврологического отделения ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №4»; e-mail: kuksaoksana@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9649-5698

Галиновская Наталья Викторовна – д.м.н, профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0002-1706-0144

Автор, ответственный за переписку:

Нак Оксана Викторовна – e-mail: kuksaoksana@gmail.com

Information about authors:

Oksana V. Nak – neurologist of the Neurology Ward of Gomel City Clinical Hospital No.4; e-mail: kuksaoksana@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9649-5698

Natalya V. Galinovskaya – Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI "Gomel State Medical University"; https://orcid.org/0000-0002-1706-0144

Corresponding author:

Oksana V. Nak – e-mail: kuksaoksana@gmail.com

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 21-27

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 21-27

ЛЕГКАЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

© А.А. РЕБКО

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты анализа литературных источников, где рассматриваются проблемы черепно-мозгового травматизма. Все проанализированные работы опубликованы в 2019 году и размещены в базе данных PubMed. Целью статьи является анализ результатов исследований, посвященных изучению данной проблемы, ознакомление с последними тенденциями в этой области.

Ключевые слова: *легкая черепно-мозговая травма, когнитивные функции, последствия легкой черепно-мозговой травмы.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Ребко АА. Легкая черепно-мозговая травма: современный взгляд на проблему. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):21-27

MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY: CURRENT POINT OF VIEW ON THE PROBLEM

© ANDREY A. REBKO

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

These article presents the results of an analysis of literary sources dealing with the problems of traumatic brain injury. All the analyzed articles were published in 2019 and placed in the PubMed database. The aim of the article is to analyze the results of recent studies dedicated to the investigation of this problem, acquaintance with the latest trends in this area.

Key words: *mild traumatic brain injury, cognitive functions, outcomes of mild traumatic brain injury.*

FOR CITATION:
Rebko AA. Mild traumatic brain injury: current point of view on the problem. *Problems of Health and Ecology=Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):21-27. (In Russ.)

Введение

Черепно-мозговой травматизм является значимой проблемой здравоохранения во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире травму головы получают 1,5 миллиона человек. Кроме того, в мире регистрируют постоянный рост нейротравматизма, который составляет приблизительно 2 % в год. Это обусловлено ростом дорожно-транспортного травматизма, а также бытового и криминального [1, 2, 3].

Наиболее часто травму головы получают лица трудоспособного возраста, в большинстве случаев – это мужчины в возрасте от 20 до 39 лет. Данный аспект обуславливает значимые экономические последствия, связанные с высокой стоимостью лечения и реабилитации таких пациентов, высокой распространенностью данной патологии, инвалидизацией пациентов после тяжелых травм головы, страховыми выплатами и недополученной прибылью [2].

Среди травм головы наиболее распространена легкая черепно-мозговая травма (ЧМТ). К ней относят сотрясение головного мозга и ушиб мозга легкой степени тяжести. На долю легкой ЧМТ приходится около 80-90 % от всех травм головы, однако патофизиологические механизмы данной травмы, особенности, лежащие в основе развития отдаленных последствий, затраты здравоохранения на лечение как в остром, так и в отдаленном периоде изучены недостаточно [3, 5].

Цель работы

Анализ научных статей, посвященных результатам исследований легкой черепно-мозговой травмы, опубликованных в течение 2019 года.

Материалы и методы

Изучались статьи и опубликованные результаты исследований, размещенные в базе данных PubMed за 2019 год, при этом использовались поисковые термины: «легкая черепно-мозговая травма» и «сотрясение головного мозга». В данном обзоре были проанализированы материалы, опубликованные на английском языке.

Результаты и обсуждение

В июле 2019 года Pavlov V. с соавт. опубликовал результаты проведенного в США ретроспективного анализа, основанного на данных о страховых выплатах за 10 лет (с 2006 по 2016 год). В этот анализ были включены данные 80 004 пациентов, перенесших легкую ЧМТ. Из них 60 % были в возрасте младше 26 лет, 54 % были лица мужского пола. Во всех возрастных группах диагноз легкой ЧМТ выставляли в отделениях неотложной помощи, исключение составили пациенты в возрастной категории 11-17 лет, у которых диагноз выставляли преимущественно на догоспитальном этапе. Нужно отметить, что 47 % пациентов было выполнено исследование по визуализации головного мозга, в 98 % случаев – компьютерная томография. Средние затраты здравоохранения на оказание помощи таким пациентам составили 13 564 доллара США на одного человека. Эту сумму рассчитывали для 12-месячного периода, начиная с момента получения травмы. При оказании помощи пациентам пожилого возраста затраты были выше. Таким образом, в этой работе показано, что легкая черепно-мозговая травма оказывает существенную экономическую нагрузку на систему здравоохранения США [6].

Не только в США, но и в других развитых странах уделяется особое внимание изучению легкой черепно-мозговой травмы. Так, в 2019 году Skandsen T. с соавт. опубликовал результаты исследования по изучению частоты возникновения легкой черепно-мозговой травмы среди населения Норвегии. Ранее в этой стране подобный анализ не проводился. Кроме того, к показателю обращаемости за медицинской помощью вследствие получения таких травм редко относили случаи, диагностированные в учреждениях оказания амбулаторной медицинской помощи. В данном исследовании была изучена частота легкой ЧМТ, в том числе среди пациентов, обратившихся в амбулаторные отделения клиник. Возраст пациентов в изучаемой группе составил 16-59 лет. В течение 81 недели в 2014-2015 гг. всех пациентов с подозрением на легкую ЧМТ в возрасте от 16 до 59 лет, поступающих в отделение неотложной терапии больницы святого Олава, больницу университета Трондхейма или обратившихся в амбулаторное отделение этой больницы, регистрировали для оценки общей частоты возникновения данной травмы. Общая частота легкой ЧМТ у лиц в возрасте от 16 до 59 лет составила 302 случая на 100 000 пациенто-лет (95 % доверительный интервал: 281-324). Наиболее высокую частоту наблюдали в группе пациентов в возрасте от 16 до 20 лет. В этой возрастной группе частота травмы среди мужчин составила 835 случаев на 100 000 пациенто-лет и 726 – среди женщин. Частота возникновения данного вида травмы оказалась ниже ожидаемой, однако, как и ранее, среди лиц молодого возраста (до 20 лет) она была выше [7].

В Республике Беларусь проблема черепно-мозгового травматизма стоит не менее остро, чем в остальных развитых и развивающихся странах мира. В нашей стране частота ЧМТ снизилась с 247,3 (на сто тысяч населения в год) в 2011 г. до 201,4 в 2013 г., затем повысилась до 239,6 в 2015 г. [8]. Недостаточно изучен вопрос экономических затрат на оказание медицинской помощи пациентам с данной патологией, бремени данного вида травмы, особенно с учетом наблюдаемой «демографической ямы».

Отдельного внимания требует вопрос последствий травмы в отдаленном периоде. Согласно различным публикациям, после легкой ЧМТ может развиваться ряд патологических состояний, влияющих на повседневную жизнь пациентов. В нашем обзоре мы не будем касаться клиники общеизвестных синдромов (посткоммоционный синдром, травматическая энцефалопатия), однако приведем данные нескольких публикаций, посвященных интересным и новым направлениям реабилитации таких состояний. Так, в одной из них, опубликованной в 2019 году, в США поднимался вопрос о роли логопедов в реабилитации детей школьного возраста после перенесенной легкой ЧМТ. Центром про-

филактики и контроля заболеваемости были выпущены рекомендации для специалистов в области реабилитации детей, перенесших легкую ЧМТ. Учитывая тот факт, что ежегодно миллионы детей получают такую травму, а ее последствия могут серьезно повлиять на повседневную жизнь, в том числе на обучение, специалисты считают необходимым разработку универсальных рекомендаций по лечению посттравматических последствий такой травмы. Важная роль в этих рекомендациях отводится логопедам, которые входят в группу специалистов, участвующих в реабилитации детей, перенесших легкую ЧМТ. Логопеды должны как можно раньше включаться в процесс лечения и реабилитации детей, контроля за их успеваемостью и наличием у них посттравматических симптомов. Особая роль этих специалистов, по мнению авторов статьи, состоит в работе со школьниками средних и старших классах. Логопеды также могут в процессе работы с детьми получить информацию об изменениях когнитивной сферы у учеников, проблемах с речью. Результатом их работы может стать преодоление барьеров между реабилитологами и специалистами школьного образования, между учениками и их родителями. Для понимания роли логопедов в процессе реабилитации детей школьного возраста требуется проведение дополнительных исследований, однако уже сейчас понятно, что они могут использовать свои обширные знания и опыт работы с пациентами, перенесшими черепно-мозговую травму, в качестве отправной точки для лечения последствий легкой ЧМТ [9].

Помимо изменения таких функций, как речь, среди последствий легкой ЧМТ можно выделить изменение обоняния. Так, в Канаде было проведено перекрестное исследование, целью которого была оценка обоняния через 24 часа после травмы (исходный уровень), а также через 1 год. Кроме того, авторы оценили влияние когнитивного и аффективного состояния на обоняние пациентов. В данном исследовании принимали участие 42 пациента (20 пациентов с легкой ЧМТ, 22 пациента с травмами другой локализации). Исследователи оценили функцию обоняния, аффективное состояние пациентов и симптомы, связанные с перенесенным сотрясением. Согласно результатам этого исследования, на исходном уровне у пациентов с легкой ЧМТ наблюдали значительное снижение обоняния по сравнению с пациентами контрольной группы, при этом у более 55 % участников наблюдались признаки гипосмии. Через 1 год значимых различий в состоянии обонятельной функции между пациентами основной и контрольных групп не выявлено. Тем не менее у пациентов, у которых на исходном уровне наблюдалось снижение обоняния, отмечались значительно более выраженные уровни тревожности и симптомов, связанных с сотрясением, чем у пациентов, которые перенесли легкую ЧМТ без снижения обоняния. Таким образом, в острой фазе легкой ЧМТ у большинства пациентов было нарушение функции обоняния. Изучение функции обоняния у пациентов в острой фазе легкой ЧМТ может служить инструментом скрининга отдаленных последствий такой травмы [10].

В продолжение темы, касающейся состояния когнитивных функций у лиц молодого возраста после перенесенной ими легкой ЧМТ, следует отметить исследование, в котором авторы изучали состояние этих функций, а также эмоциональной сферы у студентов колледжей, перенесших легкую ЧМТ. Зачастую у студентов, выздоровевших после легкой ЧМТ, наблюдают ряд симптомов со стороны когнитивной и эмоциональной сферы. Несмотря на то, что данные симптомы могут препятствовать нормальному процессу обучения, немногие студенты обращаются за помощью. Оценка симптомов отдаленных последствий легкой ЧМТ может помочь выявить студентов, которым эти симптомы мешают нормально усваивать учебный материал, и начать их лечение. Цель данного исследования состояла в оценке когнитивного состояния студентов колледжей, у которых в анамнезе была отмечена легкая ЧМТ. Кроме того, у них оценивались симптомы тревожности и депрессии. Исследование проводили с использованием повторяемой батареи тестов по оценке нейропсихологического состояния (RBANS). В исследовании принимали участие 70 студентов. Участников поделили на две группы в зависимости от наличия у них в анамнезе легкой ЧМТ. У участников, перенесших легкую ЧМТ ($n = 22$), по сравнению со студентами без такой травмы ($n = 48$) наблюдали значительно более высокий ($p < 0,05$) индекс отложенной памяти по RBANS, а также значительно меньшее количество признаков личностной тревожности согласно опроснику «состояния и свойства тревожности» (STAI) ($p < 0,05$). У студентов с наличием в анамнезе легкой ЧМТ по сравнению с их сверстниками без такой травмы наблюдали менее выраженные нарушения по RBANS, а также меньшее число признаков личностной тревожности (но не состояния тревоги или депрессии) [11].

Joseph A. C. с соавт. опубликовал в 2019 году результаты исследования, посвященного применению новых нейропсихологических тестов при оценке когнитивных функций. Нейропсихологическая оценка играет ключевую роль в характеристике и выявлении когнитивных нарушений после черепно-мозговой травмы. Rey Tangled Line Test (RTLT) остается малоизученным инструментом нейропсихологической оценки, который, как считается, способен выявлять дефекты обработки зрительной информации. Цель исследования состояла в определении когнитивных изменений, способных влиять на результаты теста у участников с ЧМТ в анамнезе. Сто участников, имеющих в анамнезе перенесенную ЧМТ от легкой до тяжелой степени, прошли нейропсихологическое тестирование, оценивающее внимание, исполнительные функции, память, способность визуального запоминания, моторные функции и скорость обработки информации в период времени между 30 днями и 5 годами после травмы. Для определения того, какие когнитивные тесты наиболее связаны с тестом RTLT, был выполнен поисковый анализ главных компонентов. Разницы в латентности RTLT между пациентами, перенесшими легкую и среднюю/тяжелую ЧМТ, не наблюдали. Латентность RTLT являлась главным фактором, влияющим на показатель «скорость обработки информации», а также вторичным фактором, влияющим на показатель «моторные функции». 42 % процента участников имели отклонения по шкале латентности. В заключение можно сказать, что в этом примере латентность RTLT, по-видимому, влияет на скорость обработки информации, а также на вероятные аспекты моторных функций. Тест RTLT может служить полезным и быстрым инструментом оценки наличия дефицита когнитивных функций у лиц, имеющих в анамнезе факт перенесенной ЧМТ, перед началом расширенного тестирования когнитивных функций или реабилитационных мероприятий [12].

Следует отметить, что помимо работ, посвященных изучению непосредственно последствий и исходов легкой ЧМТ, в 2019 году были опубликованы результаты исследования, целью которого было определение прогностических факторов, определяющих риск неблагоприятных исходов после перенесенной травмы. Современные прогностические модели для легкой ЧМТ недостаточно эффективны в определении риска неблагоприятных исходов после такой травмы. В данном исследовании крупная популяция пациентов (n = 596) с легкой ЧМТ была проспективно набрана при поступлении их в отделение неотложной помощи. Данные собирали в клиниках, специализирующихся на травмах головы, через 8-10 недель после поступления пациентов, а также через 1 год после травмы. Функциональное восстановление оценивали с помощью расширенной версии шкалы оценки исходов Глазго (GOSE). Доля пациентов, за которыми было установлено последующее наблюдение, достигла 92 %. Наиболее частой причиной легкой ЧМТ были падения (n = 222) и дорожно-транспортные происшествия (n = 154). Распределение оценок по шкале Глазго: 15 баллов – 363 человека, 14 баллов – 156 и 13 баллов – 77. Ординальный регрессионный анализ выявил, что наличие в анамнезе психиатрической патологии, злоупотребления алкоголем, травм, связанных с побоями, и баллом по шкале Глазго меньше 15 было связано с худшими исходами. Изменения, выявленные на КТ, не являлись предикторами инвалидизации. Таким образом, авторы пришли к заключению, что наличие в анамнезе психиатрической патологии, балл по шкале комы Глазго менее 15, криминальный характер травмы, алкогольная интоксикация приводили к более неблагоприятным отдаленным последствиям легкой ЧМТ. Данные предикторы следует включить в будущую модель прогнозирования течения легкой ЧМТ [13].

В другой статье обсуждаются психологические факторы, влияющие на процесс восстановления после перенесенной легкой ЧМТ, а также даются рекомендации относительно этих факторов. Авторы пишут, что, безусловно, легкая ЧМТ является глобальной проблемой для здравоохранения всего мира. В то время как большинство людей выздоравливают после такой травмы в течение нескольких дней или в течение месяца, у одного из пяти пациентов отмечается сохранение симптомов травмы, которые не позволяют нормально выполнять привычные мероприятия повседневной жизни (работать, учиться, заниматься спортом). Пациенты с травмами другой локализации также могут отмечать наличие подобных симптомов. Биопсихологическая модель здоровья может помочь объяснить данный феномен: кроме биомедицинских на процесс выздоровления влияют и другие факторы. К важным психологическим факторам относят ожидание отсутствия улучшения состояния, а также пре- и посттравматические психологические симптомы.

Последние клинические руководства рекомендуют клиницистам оценивать все

соответствующие биопсихосоциальные факторы, которые могут обуславливать сохранение симптомов после сотрясения головного мозга, а также учитывать их при оказании помощи пациентам в выборе тактики лечения. Тем не менее на сегодняшний день клиницисты при лечении отдают приоритет только биомедицинским симптомам, поскольку они могут не в полной мере быть компетентны в отношении психосоциальных вопросов. Целью авторов было предоставить рекомендации клиницистам для оценки психосоциальных факторов у пациентов после сотрясения головного мозга, а также нацелить их на необходимость повышения навыков оценки психосоциальных факторов [14].

Давно установлено, что появление многих соматических и психоэмоциональных симптомов после средней и тяжелой ЧМТ обусловлено нарушением нормальной работы вегетативной нервной системы (ВНС). ВНС играет основную роль в поддержании и регуляции гомеостаза в организме. Нарушение работы ВНС наблюдали среди пациентов с травмой головы средней и тяжелой степени, однако ее роль недостаточно изучена при легкой ЧМТ. Цель авторов (Purkayastha S., Stokes M., Bell K.R.) состояла в определении роли нарушения функции ВНС после легкой ЧМТ, а также изучении патофизиологических механизмов, лежащих в его основе, в частности, процессов нейровоспаления, нейродегенерации, оксидативного стресса и нарушения церебрального кровообращения. Нарушение функции ВНС, как и многие другие факторы, вносит вклад в развитии клинической симптоматики после легкой ЧМТ, включающей головную боль, тревожность, нарушение когнитивных функций, нарушение настроения и сна. Было установлено, что ВНС играет определенную роль в процессе выработки и регуляции активности провоспалительных молекул. Нарушение функции ВНС наиболее часто проявляется чрезмерной активацией симпатического отдела ВНС, который вносит определенный вклад в развитие нейровоспаления и оксидативного стресса. Чрезмерная активность симпатического отдела после легкой ЧМТ связана с образованием активных форм кислорода и последующей нейродегенерацией. Кроме того, у пациентов, перенесших легкую ЧМТ, можно наблюдать изменение церебрального кровообращения, что указывает на дисфункцию ВНС. Следует отметить, что исследований первого уровня по определению роли нарушения функции ВНС при легкой ЧМТ не проводили. Понимание ее роли при такой травме улучшит оценку и клиническое лечение данной патологии через предоставление дополнительных диагностических и лечебных стратегий [15].

Головная боль является наиболее частым симптомом легкой черепно-мозговой травмы. Существующее на сегодняшний день лечение ограничено по своей эффективности. Цель очередной опубликованной в 2019 году работы состояла в разработке нового поведенческого подхода в лечении данной патологии, а также в описании серии случаев с различным дизайном на исходном уровне. Повсеместное избегание общих триггеров головной боли может иметь дезадаптирующий характер, повышать к ним чувствительность и ограничивать участие человека в социальном функционировании. Дозированное воздействие триггеров, к которым повышена чувствительность (например, стресс, мерцание света и громкий шум), может выступать альтернативным поведенческим подходом к лечению хронических головных болей после легкой ЧМТ. В настоящем исследовании описана группа пациентов (n=4, возраст – 28-48 лет, включены в исследование через 9-19 месяцев после травмы) с персистирующей головной болью, связанной с перенесенной легкой ЧМТ. Они прошли терапию под руководством квалифицированного психолога, включающую 8 сессий. До, во время и после лечения пациенты ежедневно заполняли дневник головной боли, также они прошли оценку после лечения с помощью батареи опросников. Все участники закончили лечение, нежелательных явлений не отмечалось. Улучшение состояния наблюдалось у всех участников исследования, его оценивали по частоте/интенсивности головных болей, степени избегания триггеров головной боли, посткоммоционных симптомов, нарушению работоспособности, а также по общей оценке самого пациента произошедших изменений. В заключении авторы отмечают необходимость обсуждения дополнительных направлений поведенческого контроля триггеров головной боли в качестве потенциального метода лечения хронических посттравматических головных болей после легкой ЧМТ [16].

В последнее время большое внимание уделяется изучению аспектов развития психологического стресса у лиц, перенесших легкую ЧМТ. В 2019 году было выполнено исследование по прогнозированию развития психологического стресса в течение 2-месячного периода у лиц, перенесших легкую ЧМТ. Данное исследование яв-

лялось проспективным когортным исследованием 162 пациентов с легкой черепно-мозговой травмой, поступивших в амбулаторно-поликлиническое отделение университетской больницы Хаукеланда (Норвегия). Демографические данные получали из статистического регистра Норвегии, а характеристики травмы - из медицинской документации. Данные по больничным листам за год до травмы получали из Норвежской службы труда и социального обеспечения. Для получения данных по ранее перенесенным заболеваниям и профилю симптомов применяли самостоятельно заполняемые опросники.

Состояние депрессии и тревоги, определяемое с помощью госпитальной шкалы оценки этих состояний (HAD), использовали в качестве зависимой переменной в пошаговой линейной регрессии. Факторы, предшествующие травме, и связанные с ней факторы исследовали в качестве потенциальных предикторов показателей HAD. На первом этапе авторы наблюдали значимую взаимосвязь между показателями HAD через 2 месяца после травмы и уровнем образования участника, состоянием, связанным с перенесенной травмой вследствие резкого движения головы и шеи (WAD), и установленным до травмы психиатрическим диагнозом. На заключительном этапе исследования авторы фиксировали взаимосвязь только между показателями HAD, самостоятельно отмеченной тревогой и WAD. Взаимосвязи между показателями HAD и характеристиками травмы, например, тяжестью по шкале Глазго или внутричерепными повреждениями не наблюдали. В заключение можно отметить, что лица с низким уровнем образования, с психиатрическим диагнозом в анамнезе, с самостоятельно отмеченной тревогой и WAD чаще испытывают психологический стресс после легкой ЧМТ. Эти результаты необходимо учитывать при назначении лечения пациентам с легкой ЧМТ [17].

Заключение

Согласно результатам анализа, распространенность черепно-мозгового травматизма в разных странах мира продолжает расти. Легкая черепно-мозговая травма оказывает существенную экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Требуется проведение дополнительных исследований для разработки моделей прогнозирования последствий легкой ЧМТ, новых стратегий лечения и реабилитации пациентов, перенесших такую травму. Необходимо подключение к процессу реабилитации специалистов смежных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попов АА, Рошаль ЛМ, Лихтерман ЛБ, Кравчук АД. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы. *Вопросы Нейрохирургии*. 2009;2:3-8.
2. Ребко АА. О некоторых аспектах черепно-мозгового травматизма у лиц молодого возраста и их призыва в Вооруженные Силы. *Военно-Медицинский Журнал*. 2014;1:64-68.
3. Дроздова ЕА, Захаров ВН. Когнитивные функции в остром периоде сотрясения головного мозга. *Вопросы Нейрохирургии*. 2009;2:15-20.
4. Евдокимов ВИ, Чернов ДА. Динамика психических расстройств у военнослужащих по призыву Вооруженных Сил Республики Беларусь (2003-2016 гг.). *Вестник Психотерапии*. 2018;66(71):48-68.
5. Евдокимов ВИ, Чернов ДА. Показатели психических расстройств военнослужащих по призыву Вооруженных Сил и юношей Республики Беларусь (2009-2018 гг.). *Военная Медицина*. 2020;1(54):16-27.
6. Pavlov V, Thompson-Leduc P, Zimmer L, Wen J, Shea J, Beyhaghi H, Toback S, Kirson N, Miller M. Mild traumatic brain injury in the United States: demographics, brain imaging procedures, healthcare utilization and costs. *Brain Inj.* 2019 Jun;26:1-7. doi: 10.1080/02699052.2019.1629022
7. Skandsen T, Nilsen TL, Einarsen C, Normann I, McDonagh D, Haberg AK, Vik A.Incidence of Mild Traumatic Brain Injury: A Prospective Hospital, Emergency Room and General Practitioner-Based Study. *Front Neurol.* 2019. Jun 18;10:638. doi: 10.3389/fneur.2019.00638
8. Шанько ЮГ, Сидорович РР, Танин АЛ, Наледько АН, Журавлев ВА Эпидемиология черепно-мозговой травмы в Республике Беларусь. *Международный Неврологический Журнал*. 2017;5(91):31-36.
9. Brown J, O'Brien K, Knollman-Porter K, Wallace T. The Speech-Language Pathologists' Role in Mild Traumatic Brain Injury for Middle and High School-Age Children: Viewpoints on Guidelines From the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Speech Lang Pathol.* 2019 Jun;6:1-8. doi: 10.1044/2019_AJSLP-18-0296
10. Fanny Lecuyer Giguère, Andreas Frasnelli, Élaine De Guise & Johannes Frasnelli Olfactory, cognitive and affective dysfunction assessed 24 hours and one year after a mild Traumatic Brain Injury (mTBI). *Brain Inj.* 2019 Jun;2019:1184-93.
11. Arch A, Ferraro FR Performance on the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status in college students with mild traumatic brain injury *Appl Neuropsychol Adult.* 2019 Jun;23:1-10. doi: 10.1080/23279095.2019.1626236
12. Joseph AC Peterson HA, Garcia KM, McNally SM, Mburu TK, Lippa SM, Dsurney J, Chan L. Rey Tangled Line Test: A measure of processing speed in TBI. *Rehabil Psychol.* 2019 Jun;27. doi: 10.1037/rep0000284
13. Booker J, Sinha S, Choudhari K, Dawson J, Singh R Predicting functional recovery after mild traumatic brain injury: the SHEFBIT cohort. *Brain Inj.* 2019 Jun;19:1-7. doi: 10.1080/02699052.2019.1629626
14. Cancelliere C, Mohammed RJ Brain Drain: Psychosocial Factors Influence Recovery Following Mild

Traumatic Brain Injury: 3 Recommendations for Clinicians Assessing Psychosocial Factors J Orthop Sports. *Phys Ther*. 2019 Nov;49(11):842-44. doi: 10.2519/jospt.2019.8849.
15. Purkayastha S, Stokes M, Bell KR Stokes M, Bell KR Autonomic nervous system dysfunction in mild traumatic brain injury: a review of related pathophysiology and symptoms. *Brain Inj*. 2019. Jun;20:1-8. doi: 10.1080/02699052.2019.1631488
16. Silverberg, ND Behavioral treatment for post-traumatic headache after mild traumatic brain injury: Rationale and case series *NeuroRehabilitation*. 2019;44(4):523-30. doi: 10.3233/NRE-192708
17. Vikane E, Frøyland K, Næss HL, Aßmus J, Skouen JS Predictors for Psychological Distress 2 Months After Mild Traumatic. *Brain Injury Front Neurol*. 2019 Jun;18(10):639. doi: 10.3389/fneur. 2019.00639

REFERENCES

1. Popov AA, Roshal' LM, Lihterman LB, Kravchuk AD. Cherepno-mozgovaja travma: problemy i perspektivy. *Voprosy Nejrohirurgii*. 2009;2:3-8. (in Russ.)
2. Rebko AA. O nekotoryh aspektah cherepno-mozgovogo travmatizma u lic molodogo vozrasta i ih prizyva v Vooruzhennye Sily. *Voenno-Medicinskij Zhurnal*. 2014;1:64-68. (in Russ.)
3. Drozdova EA, Zaharov VN. Kognitivnye funkcii v ostrom periode sotrjasenija golovnogo mozga. Voprosy Nejrohirurgii. 2009;2:15-20. (in Russ.)
4. Evdokimov VI, Chernov DA. Dinamika psihicheskih rasstrojstv u voennosluzhashhih po prizyvu Vooruzhennyh Sil Respubliki Belarus' (2003-2016 gg.). *Vestnik Psihoterapii*. 2018;66(71):48-68. (in Russ.)
5. Evdokimov VI, Chernov DA. Pokazateli psihicheskih rasstrojstv voennosluzhashhih po prizyvu Vooruzhennyh Sil i junoshej Respubliki Belarus' (2009-2018 gg.). *Voennaja Medicina*. 2020;1(54):16-27. (in Russ.)
6. Pavlov V, Thompson-Leduc P, Zimmer L, Wen J, Shea J, Beyhaghi H, Toback S, Kirson N, Miller M. Mild traumatic brain injury in the United States: demographics, brain imaging procedures, healthcare utilization and costs. *Brain Inj*. 2019 Jun;26:1-7. doi: 10.1080/02699052.2019.1629022
7. Skandsen T, Nilsen TL, Einarsen C, Normann I, McDonagh D, Haberg AK, Vik A. Incidence of Mild Traumatic Brain Injury: A Prospective Hospital, Emergency Room and General Practitioner-Based Study. *Front Neurol*. 2019. Jun 18;10:638. doi: 10.3389/fneur.2019.00638
8. Shan'ko JuG, Sidorovich RR, Tanin AL, Naled'ko AN, Zhuravlev VA Jepidemiologija cherepno-mozgovoj travmy v Respublike Belarus'. *Mezhdunarodnyj Nevrologicheskij Zhurnal*. 2017;5(91):31-36. (in Russ.)
9. Brown J, O'Brien K, Knollman-Porter K, Wallace T. The Speech-Language Pathologists' Role in Mild Traumatic Brain Injury for Middle and High School-Age Children: Viewpoints on Guidelines From the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Speech Lang Pathol*. 2019 Jun;6:1-8. doi: 10.1044/2019_AJSLP-18-0296.
10. Fanny Lecuyer Giguère, Andreas Frasnelli, Élaine De Guise & Johannes Frasnelli Olfactory, cognitive and affective dysfunction assessed 24 hours and one year after a mild Traumatic Brain Injury (mTBI). *Brain Inj*. 2019 Jun;2019:1184-93.
11. Arch A, Ferraro FR Performance on the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status in college students with mild traumatic brain injury *Appl Neuropsychol Adult*. 2019 Jun;23:1-10. doi: 10.1080/23279095.2019.1626236.
12. Joseph AC Peterson HA, Garcia KM, McNally SM, Mburu TK, Lippa SM, Dsurney J, Chan L. Rey Tangled Line Test: A measure of processing speed in TBI. *Rehabil Psychol*. 2019 Jun;27. doi: 10.1037/rep0000284.
13. Booker J, Sinha S, Choudhari K, Dawson J, Singh R Predicting functional recovery after mild traumatic brain injury: the SHEFBIT cohort. *Brain Inj*. 2019 Jun;19:1-7. doi: 10.1080/02699052.2019.1629626.
14. Cancelliere C, Mohammed RJ Brain Drain: Psychosocial Factors Influence Recovery Following Mild Traumatic Brain Injury: 3 Recommendations for Clinicians Assessing Psychosocial Factors J Orthop Sports. *Phys Ther*. 2019 Nov;49(11):842-44. doi: 10.2519/jospt.2019.8849.
15. Purkayastha S, Stokes M, Bell KR Stokes M, Bell KR Autonomic nervous system dysfunction in mild traumatic brain injury: a review of related pathophysiology and symptoms. *Brain Inj*. 2019. Jun;20:1-8. doi: 10.1080/02699052.2019.1631488
16. Silverberg, ND Behavioral treatment for post-traumatic headache after mild traumatic brain injury: Rationale and case series *NeuroRehabilitation*. 2019;44(4):523-30. doi: 10.3233/NRE-192708.
17. Vikane E, Frøyland K, Næss HL, Aßmus J, Skouen JS Predictors for Psychological Distress 2 Months After Mild Traumatic. *Brain Injury Front Neurol*. 2019 Jun;18(10):639. doi: 10.3389/fneur. 2019.00639

Поступила 25.02.2020
Received 25.02.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:
Ребко Андрей Александрович – подполковник медицинской службы, старший преподаватель военной кафедры УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: rebko.andrey@mail.ru; https: // orcid.org/0000-0003-2720-3062

Автор, ответственный за переписку:
Ребко Андрей Александрович – e-mail: rebko.andrey@mail.ru

Information about authors:
Andrey A. Rebko – lieutenant colonel of the medical service, senior lecturer at Military Department of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: rebko.andrey@mail.ru; https: //orcid.org/0000-0003-2720-3062

Corresponding author:
Andrey A. Rebko – e-mail: rebko.andrey@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 28-34

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 28-34

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

© Д.В. КРАВЧЕНКО[1], В.Н. МАРТИНКОВ[1], Ж.Н. ПУГАЧЕВА[1], Ю.И. ЯРЕЦ[1], А.Е. СИЛИН[1], А.И. СВИРНОВСКИЙ[2]

[1]ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить комплекс наиболее значимых прогностических факторов при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) для оценки вероятности прогрессии заболевания.

Материал и методы. В исследование были включены 127 пациентов с ХЛЛ, у которых на момент установки диагноза были оценены клинико-лабораторные показатели (размеры лимфоузлов, печени и селезенки, общий и биохимический анализы крови, β2-микроглобулин, тимидинкиназа, тканевой полипептидный антиген (TPA), иммунофенотипические маркеры). В результате динамического наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: 71 пациент, наблюдавшийся амбулаторно и не имевший признаков прогрессии ХЛЛ в течение 3 лет наблюдения (1-я группа), а также 56 пациентов с клиническими признаками прогрессии заболевания, проявившимися за 3 года наблюдения (2-я группа).

Результаты. Выявлены статистически значимые различия (критерий Манна-Уитни) между группами по размерам лимфатических узлов, печени и селезенки, по стадиям Binet, количеству лейкоцитов, абсолютным значениям лимфоцитов, количеству эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов, а также по уровням в крови β2-микроглобулина, тимидинкиназы, TPA и иммунофенотипических маркеров CD24, ZAP-70 и CD38, что свидетельствует о взаимосвязи уровней данных показателей на момент установки диагноза с последующей быстрой прогрессией ХЛЛ. По результатам применения логистической регрессии и регрессионного анализа Кокса были отобраны 10 показателей, продемонстрировавших наиболее сильную взаимосвязь с прогрессией и 3-летней беспрогрессивной выживаемостью (БПВ). При использовании пошагового отбора переменных было построено качественное уравнение регрессии Кокса с включением 5 основных показателей: β2-микроглобулин, тимидинкиназа, TPA, ZAP-70 и CD38, что свидетельствует о возможности использования данного сочетания маркеров для прогнозирования прогрессии ХЛЛ.

Заключение. Установлено прогностическое значение комплекса лабораторных показателей (β2-микроглобулин, тимидинкиназа, TPA, ZAP-70 и CD38) для оценки вероятности прогрессии ХЛЛ в момент установки диагноза, что может быть использовано в определении тактики ведения и выборе схемы лечения данных пациентов.

Ключевые слова: *хронический лимфоцитарный лейкоз, факторы, прогноз, прогрессия.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Кравченко ДВ, Мартинков ВН, Пугачева ЖН, Ярец ЮИ, Силин АЕ, Свирновский АИ. Прогностические факторы прогрессии хронического лимфоцитарного лейкоза. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;64(2):28-34

PROGNOSTIC FACTORS FOR THE PROGRESSION OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

© DMITRY V. KRAVCHENKO[1], VICTOR N. MARTINKOV[1], JANNA N. PUGACHEVA[1], YULIYA I. YARETS[1], ARCADY E. SILIN[1], ARCADY I. SVIRNOVSKY[2]

[1]Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus
[2]Republican Research Center for Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to determine a complex of the most significant prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia (CLL) for the purpose of evaluation of the probability of the disease progression.

Material and methods. The study included 127 CLL patients whose clinical and laboratory parameters (sizes of the lymph nodes, liver and spleen, general and biochemical blood tests, β2-microglobulin, thymidine kinase, tissue polypeptide antigen (TPA), immunophenotypic markers) had been evaluated at the setting of the diagnosis. As a result of a dynamic follow-up, the patients were divided into 2 groups: 71 patients who had been observed in the outpatient setting and had had no signs of CLL progression within 3 years of the follow-up (group 1), and 56 patients with clinical signs of the disease progression that had manifested themselves after 3 years of the follow-up (group 2).

Results. The study has revealed statistically considerable differences (Mann-Whitney test) between the groups in the size of the lymph nodes, liver and spleen, in the Binet stages, leukocyte count, absolute values of lymphocytes, the counts of red blood cells, hemoglobin and platelets, as well as the levels of β2-microglobulin, thymidine kinase, TPA, and immunophenotypic markers of CD24, ZAP-70, and CD38 in the blood, which indicates the interconnection of the levels of these parameters at the setting of the diagnosis with subsequent rapid CLL progression. According to the results of the use of logistic regression and Cox regression analysis, 10 parameters showing the strongest interconnection between the progression and 3-year progression free survival (PFS) have been selected. The use of the step-by-step selection of variables has made it possible to formulate a qualitative Cox regression equation including 5 main parame-

ters: β2-microglobulin, thymidine kinase, TPA, ZAP-70, and CD38, which is indicative of the possibility to use this combination of the markers to predict CLL progression.

Conclusion: The prognostic value of the complex of the laboratory parameters (β2-microglobulin, thymidine kinase, TPA, ZAP-70, and CD38) has been determined to assess the probability of CLL progression at the setting of the diagnosis, which can be used for the determination of the management tactics and selection of the treatment scheme for these patients.

Key words: *chronic lymphocytic leukemia, factors, prognosis, progression.*

FOR CITATION:
Kravchenko DV, Martinkov VN, Pugacheva ZN, Yarets YuI, Silin AE, Svirnovsky AI. Prognostic factors for the progression of chronic lymphocytic leukemia. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020; 64(2):28-34. (In Russ.)

Введение

Удельный вес хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) среди лейкозов взрослых по-прежнему остается самым высоким, достигая 30 % в странах Европы (4,1 случая на 100000 населения в год) и Северной Америки (4,5 на 100000), а среди лиц старше 65 лет – до 40 %. В Беларуси его распространенность составляет в среднем 4,8 на 100000 населения [1, 2, 3].

В последние годы выявлены новые прогностические маркеры, отражающие биологические свойства опухолевых клеток и позволяющие более точно предсказывать течение ХЛЛ и ответ на терапию. Среди них цитогенетические, молекулярно-генетические нарушения, мутационный статус IgVH-генов, а также некоторые иммунофенотипические маркеры, иммунохимические показатели и другие [4, 5]. Несмотря на большое количество прогностических факторов, коррелирующих с течением заболевания и ответом на терапию, в настоящее время не разработано единой системы оценки риска прогрессии заболевания и стратификации терапии в зависимости от прогноза заболевания в каждом конкретном случае.

Для объективной оценки прогноза течения заболевания ключевое значение имеет комплексное использование различных прогностических факторов [6, 7]. Это позволяет стратифицировать пациентов ХЛЛ на группы высокого и низкого рисков и прогнозировать их беспрогрессивную выживаемость в момент постановки диагноза, что может служить основой для оптимизации дифференцированного подхода к терапии данных пациентов.

Цель исследования

Определить комплекс наиболее значимых прогностических факторов при ХЛЛ для оценки вероятности прогрессии заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 127 пациентов с ХЛЛ, наблюдаемых на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомеля (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») с 2012 по 2019 гг. В результате динамического наблюдения за данными пациентами были выделены 2 группы: 71 пациент, наблюдавшийся амбулаторно и не имевший признаков прогрессии ХЛЛ в течение 3 лет наблюдения (1-я группа), а также 56 пациентов с клиническими признаками прогрессии заболевания, проявившимися за 3 года наблюдения (2-я группа).

Медиана возраста всех обследованных пациентов составила 61 год (54 и 67 лет) (Me (25 % и 75 %)).

Пациентам выполняли диагностическую костномозговую пункцию и брали венозную кровь для лабораторного исследования.

У пациентов были оценены: соматический статус (по шкале ECOG), уровень коморбидности (по шкале CIRS), лабораторные показатели (общий, биохимический и иммунохимический (β2-микроглобулин, тимидинкиназа, тканевой полипептидный антиген (TPA)) анализы крови, а также иммунофенотипические маркеры).

Биохимическое исследование крови выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT C-8000 («Abbott», США). Определяли следующие показатели крови: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), С-реактивный белок (СРБ), натрий, калий, кальций, хлор, мочевина, креатинин, глюкоза, общий белок, мочевая кислота.

Выявление β2-микроглобулина в сыворотке крови выполнялось электрохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной системы Cobas 6000 для фо-

тометрических тестов, модуль C-501 (Roche Diagnostics, Германия). Для оценки уровней сывороточной тимидинкиназы и TPA использовался иммунохемилюминесцентный анализатор LIAISON (DiaSorin, Италия).

Для определения иммунофенотипа опухолевых клеток использовали проточный цитофлюориметр FacsCanto II («Becton Dickinson», США) с применением моноклональных антител фирм «Becman Coulter» (Франция), «Becton Dickinson» (США) и «EXBIO» (Чехия). Гейтирование лимфоцитов в обеих группах проводили с использованием маркеров CD45 и CD19.

Для определения размеров лимфоузлов, печени и селезенки применяли метод УЗИ.

Использовали методы непараметрической статистики, логистическую регрессию и регрессионный анализ Кокса, рассчитываемые в пакете программ «Statistica», 6.1 (StatSoft Inc., США). Статистически значимыми считали результаты при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования были выявлены статистически значимые различия между группами по размерам лимфатических узлов, печени и селезенки. Пациенты 2-й группы имели статистически значимо большие размеры печени (КВР, $p < 0,0001$; ПЗР, $p < 0,0001$), селезенки (длина, $p < 0,0001$; ширина, $p < 0,0001$) и лимфатических узлов ($p < 0,0001$) на момент установки диагноза, чем пациенты 1-й группы. Это подтверждает наличие более выраженного гиперпластического процесса при установке диагноза преимущественно у пациентов с более коротким промежутком времени до прогрессии ХЛЛ.

Также была выполнена оценка распределения пациентов по стадиям Binet в обеих группах. В стадии А были 56 человек (44,1 % из всех пациентов): 51 человек (71,8 %) из 1-й группы и 5 (8,9 %) – из 2-й группы; в стадии В – 71 пациент (55,9 %): 20 человек (28,2 %) из 1-й группы и 51 (91,1 %) – из 2-й группы. Таким образом, большинство пациентов из 1-й группы имели стадию А и меньше – стадию В, а пациенты 2-й группы преимущественно были в стадии В. Получены статистически значимые различия между группами по стадиям Binet ($p < 0,0001$).

В таблице 1 представлены результаты сравнительного анализа лабораторных показателей крови пациентов с ХЛЛ двух групп (критерий Манна-Уитни).

Как видно из данных таблицы 1, количество лейкоцитов, абсолютные значения лимфоцитов, а также уровни эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов в обеих группах имели статистически значимые различия (критерий Манна-Уитни), что может свидетельствовать о значении данных показателей в прогнозировании дальнейшей прогрессии ХЛЛ. Такие показатели, как гемоглобин ($p < 0,0001$), эритроциты ($p < 0,0001$) и тромбоциты ($p < 0,0001$) имели изначально статистически значимо более низкие значения у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой. А количество лейкоцитов и абсолютное число лимфоцитов имели изначально более высокие значения у пациентов 2-й группы ($p < 0,0001$).

Количество лимфоцитов согласно данным миелограммы варьировало от 21,9 до 93 % (медиана – 54,4 %), были выявлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,009$). Это может указывать на вероятность быстрой прогрессии у пациентов с большим уровнем лимфоцитов в костном мозге на момент установки диагноза.

При анализе биохимических показателей крови было установлено, что у 2-й группы пациентов отмечались статистически значимо более высокие значения ЛДГ ($p = 0,001$), вероятнее всего, ввиду более выраженного лимфопролиферативного процесса у данных пациентов на момент диагностики ХЛЛ. Также статистически значимо в данной группе отмечалось повышение уровней СРБ ($p = 0,048$), однако медианы значений в 1-й и 2-й группах были в пределах нормального значения (до 5 ЕД/л) по данному показателю (1,4 и 3,6 ЕД/л соответственно), что может свидетельствовать об отсутствии высокого прогностического значения для данного показателя.

Также статистически значимые различия (критерий Манна-Уитни) между группами показали такие иммунохимические маркеры, как β2-микроглобулин, тимидинкиназа и TPA (< 0,0001, < 0,0001 и 0,049 соответственно).

В таблице 2 представлены данные иммунофенотипирования лимфоцитов пациентов обеих групп.

Согласно данным таблицы 2, такие маркеры, как CD24, ZAP-70 и CD38 имели статистически значимые различия между группами: более высокие значения отмечались во 2-й группе пациентов.

Таким образом, вышеописанные лабораторные показатели крови можно рассматривать в качестве потенциальных прогностических факторов в отношении прогрессии ХЛЛ.

С целью оценки взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с прогрессией

ХЛЛ в течение 3 лет наблюдения был выполнен статистический анализ данных с использованием метода логистической регрессии, где были рассчитаны R-квадрат Нэйджелкерка и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). В таблице 3 приведены показатели, для которых установлена статистически значимая взаимосвязь с исходами (прогрессией ХЛЛ).

Таблица 1 – Лабораторные (гематологические, биохимические, иммунохимические) показатели у пациентов с ХЛЛ, Me (25; 75)

Показатели	1-я группа (n = 71)	2-я группа (n = 56)	Уровень значимости, p
Гематологические показатели			
Лейкоциты, $\times 10^9$/л*	21 (15,8; 54)	38,3 (20,8; 114)	0,001
Лимфоциты, %	80 (68; 89)	85,3 (72,5; 92)	0,13
Лимфоциты, $\times 10^9$/л*	16,8 (10,4; 44,4)	35,2 (15,7; 104,5)	0,003
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1,0 (0,5; 2,0)	1,0 (0; 2,3)	0,87
Нейтрофилы сегментоядерные, %*	15 (8; 22)	9 (3; 16,5)	0,008
Нейтрофилы, $\times 10^9$/л	4,1 (2,8; 5,5)	3,9 (2,5; 6,6)	0,92
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л*	4,2 (3,7; 4,8)	3,7 (3; 4,3)	<0,0001
Гемоглобин, г/л*	133 (118; 140)	112 (106,5; 122,5)	<0,0001
Тромбоциты, $\times 10^9$/л*	195 (159; 225)	146,5 (111; 182,5)	<0,0001
Лимфоциты в костном мозге (миелограмма), %*	49,4 (39,2; 65)	65,5 (43,4; 83)	0,009
Биохимические показатели			
АЛТ, ЕД/л	19 (14; 29,5)	20,5 (14; 26,5)	0,88
АСТ, ЕД/л	21 (15; 27)	21,5 (16; 27)	0,64
Общий билирубин, мкмоль/л	12 (8,8; 15,7)	12,1 (8,9; 14,8)	0,9
Мочевина, ммоль/л	6,3 (4,8; 7,9)	5,7 (5,0; 7,2)	0,9
Креатинин, ммоль/л	94,5 (73,5; 102)	88 (81; 102,5)	0,69
Na, ммоль/л	140 (138; 144)	142 (139; 145)	0,15
K, ммоль/л	4,6 (4,2; 5,0)	4,6 (4,3; 4,9)	0,85
Ca, ммоль/л	2,3 (2,2; 2,4)	2,3 (2,2; 2,4)	0,44
Cl, ммоль/л	105 (102; 107)	104,6 (101; 107)	0,68
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,9; 6,0)	5,4 (5,0; 6,3)	0,45
Общий белок, г/л	69 (65; 72)	66,9 (61,5; 70,3)	0,051
СРБ, ЕД/л*	1,4 (0,8; 3,5)	3,6 (1; 9,8)	0,048
ЛДГ, ЕД/л*	228,5 (188; 290)	315 (212; 440)	0,001
Мочевая кислота, ммоль/л	0,37 (0,3; 0,45)	0,37 (0,3; 0,46)	0,95
Иммунохимические показатели			
β2-микроглобулин, мкг/л*	1,9 (1,6; 2,7)	3,7 (2,9; 4,9)	<0,0001
Тимидинкиназа, Е/л*	4,2 (2,9; 6,3)	8,0 (6,9; 11,7)	<0,0001
TPA, МЕ/л*	41,5 (16; 85,1)	48 (4,5; 145)	0,049

* – статистически значимые различия между группами.

Таблица 2 – Показатели иммунофенотипического исследования крови пациентов с ХЛЛ, Me (25; 75)

Показатели (CD+)	1-я группа (n = 71)	2-я группа (n = 56)	Уровень значимости, p
CD19, %	84,3 (76; 90,3)	87,4 (77; 93,5)	0,1
CD20, %	37,2 (18,9; 58,7)	40,7 (18; 55,7)	0,87
ZAP-70, %*	11,9 (5,8; 17,4)	15,8 (11,6; 32,1)	0,001
CD38, %*	7,4 (4,5; 10,1)	11,3 (7,4; 18,8)	<0,0001
CD95, %	4,2 (1,5; 9,2)	3,4 (1,2; 7,3)	0,19
CD3, %	11,8 (7; 17,5)	8,6 (3,8; 15,3)	0,074
CD5, %	73 (55,6; 87,6)	77 (63,8; 87,6)	0,4
CD24, %*	74,6 (67,9; 84,6)	85 (73; 93)	0,014
CD27, %	3 (2; 6,5)	4,2 (2; 6)	0,5
CD23, %	45,1 (32; 67,3)	53,7 (32,9; 73,4)	0,52
FMC7, %	7,5 (4,4; 10,2)	7,4 (4,5; 10,1)	0,5

* – статистически значимые различия между группами

Таблица 3 – Показатели с установленной взаимосвязью с прогрессией у пациентов с ХЛЛ (n = 127)

№ п/п	Показатель	R-квадрат Нэйджел-керка	Отношение шансов (OR)	-95% ДИ	+95% ДИ	Уровень значимости, p
1	Размер лимфоузлов, см	0,39	2,83	1,89	4,25	<0,0001
2	Длина селезенки, см	0,42	2,17	1,61	2,93	<0,0001
3	Ширина селезенки, см	0,31	2,43	1,68	3,53	<0,0001
4	КВР печени, см	0,51	4,86	2,86	8,27	<0,0001
5	ПЗР печени, см	0,31	5,34	2,58	11,1	<0,0001
6	Лейкоциты, $\times 10^9$/л	0,14	1,02	1,01	1,03	0,001
7	Лимфоциты, $\times 10^9$/л	0,12	1,02	1,01	1,03	0,001
8	Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	0,17	0,35	0,2	0,6	<0,0001
9	Гемоглобин, г/л	0,32	0,92	0,89	0,95	<0,0001
10	Тромбоциты, $\times 10^9$/л	0,25	0,98	0,97	0,99	<0,0001
11	Лимфоциты в КМ (миелограмма), %	0,08	1,03	1,01	1,05	0,01
12	ЛДГ, ЕД/л	0,15	1,01	1,002	1,01	0,001
13	β2-микроглобулин, мкг/л	0,59	6,77	3,41	13,46	<0,0001
14	Тимидинкиназа, Е/л	0,52	1,92	1,49	2,49	<0,0001
15	ТРА, МЕ/л	0,14	1,03	1,01	1,04	0,049
16	CD24, %	0,09	1,04	1,01	1,07	0,021
17	ZAP-70, %	0,21	1,09	1,04	1,14	<0,0001
18	CD38, %	0,19	1,13	1,06	1,2	<0,0001

Далее показатели, для которых была определена взаимосвязь с прогрессией (таблица 1), были проанализированы на наличие взаимной корреляции (по Спирмену). Сильная прямая корреляционная связь выявлена между некоторыми показателями общего анализа крови (лейкоциты, абсолютное число лимфоцитов, эритроциты, гемоглобин), а также размерами селезенки и печени, содержанием β2-микроглобулина и тимидинкиназы, β2-микроглобулина и длиной селезенки. Кроме того, корреляция определена между длиной селезенки и КВР печени, длиной селезенки и содержанием тимидинкиназы, размером лимфоузлов и содержанием β2-микроглобулина, КВР печени и β2-микроглобулином, содержанием тимидинкиназы и КВР печени.

Для оценки взаимосвязи клинико-лабораторных показателей со временем до наступления прогрессии был использован регрессионный анализ Кокса. Рассматривалась 3-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) пациентов в группах исследования. По результатам применения логистической регрессии и регрессионного анализа Кокса были отобраны 10 показателей, продемонстрировавших наиболее сильную взаимосвязь с прогрессией и 3-летней БПВ (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели, связанные с 3-летней БПВ по результатам регрессионного анализа Кокса

№ п/п	Показатель	Отношение рисков (HR)	-95% ДИ	+95% ДИ	Уровень значимости, p
1	Лимфоциты, $\times 10^9$/л	1,01	1,01	1,03	<0,0001
2	Гемоглобин, г/л	0,94	0,93	0,97	<0,0001
3	Тромбоциты, $\times 10^9$/л	0,98	0,97	0,99	<0,0001
4	Лимфоциты в костном мозге (миелограмма), %	1,02	1,01	1,04	0,003
5	ЛДГ, ЕД/л	1,002	1,001	1,003	0,003
6	β2-микроглобулин, мкг/л	1,68	1,45	1,94	<0,0001
7	Тимидинкиназа, Е/л	1,03	1,02	1,04	<0,0001
8	ТРА, МЕ/л	1,02	0,01	1,03	0,006
9	ZAP-70, %	1,04	1,03	1,06	<0,0001
10	CD38, %	1,04	1,02	1,06	0,0007

Полученные 10 значимых показателей (абсолютное количество лимфоцитов, тромбоциты, гемоглобин, количество лимфоцитов в костном мозге, ЛДГ, β2-

микроглобулин, тимидинкиназа, TPA, иммунофенотипические маркеры ZAP-70 и CD38) были использованы для пошагового отбора переменных и построения качественного уравнения регрессии Кокса. В результате данного анализа были отобраны 5 основных показателей: β2-микроглобулин, тимидинкиназа, TPA, ZAP-70 и CD38, показавших наибольшее значение в прогнозе прогрессирования ХЛЛ. Данные показатели представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Прогностические лабораторные показатели при ХЛЛ

№ п/п	Показатель	Отношение рисков (HR)	-95% ДИ	+95% ДИ	Уровень значимости, p
1	β2-микроглобулин, мкг/л	1,506	1,255	1,807	<0,001
2	Тимидинкиназа, Е/л	1,009	1,001	1,031	0,049
3	TPA, МЕ/л	1,014	1,002	1,029	0,045
4	ZAP-70, %	1,020	1,003	1,042	0,04
5	CD38, %	1,024	1,002	1,049	0,046

Таким образом, сочетание 5 вышеперечисленных лабораторных показателей может быть использовано для прогнозирования вероятности прогрессии ХЛЛ.

Заключение

Установлено прогностическое значение комплекса лабораторных показателей (β2-микроглобулин, тимидинкиназа, TPA, ZAP-70 и CD38) для оценки вероятности прогрессии ХЛЛ в момент установки диагноза, что может быть использовано в определении тактики ведения и выборе схемы лечения данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia – Then and now. *American Journal of Hematology*. 2016;91(3):330-40. doi: 10.1002/ajh.24282.
2. Свирновский АИ. Хронический лимфоцитарный лейкоз: парадигмы и парадоксы. *Медицинские Новости*. 2008;13:7-19.
3. Кравченко ДВ, Свирновский АИ. Хронический лимфоцитарный лейкоз: клиника, диагностика, лечение. Практическое пособие для врачей. Гомель, РБ; 2017. 117 с.
4. Claus R, Lucas D, Ruppert A, Williams K, Weng D, Patterson K, Zucknick M. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014;124(1):42-48. doi: 10.1182/blood-2014-02-555722.
5. Chen Y, Ying M, Chen Y. Serum thymidinekinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings. *International Journal of Clinical Oncology*. 2010;15(4): 359-68.
6. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(1):37-50.
7. Hallek M, Cheson B, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-60.

REFERENCES

1. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia – Then and now. *American Journal of Hematology*. 2016;91(3):330-40. doi: 10.1002/ajh.24282.
2. Svirnovsky AI. Chronic lymphocytic leukemia: paradigms and paradoxes. *Medicinskie Novosti*. 2008;13:7-19. (in Russ.)
3. Kravchenko DV, Svirnovsky AI. Chronic lymphocytic leukemia: clinic, diagnosis, treatment. Practical guide for doctors. Gomel, RB; 2017. 117 p. (in Russ.).
4. Claus R, Lucas D, Ruppert A, Williams K, Weng D, Patterson K, Zucknick M. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014;124(1):42-48. doi: 10.1182/blood-2014-02-555722.
5. Chen Y, Ying M, Chen Y. Serum thymidinekinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings. *International Journal of Clinical Oncology*. 2010;15(4): 359-68.
6. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(1):37-50.
7. Hallek M, Cheson B, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-60.

Поступила 12.05.2020
Received 12.05.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Кравченко Дмитрий Васильевич – врач-гематолог гематологического отделения для взрослых, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; e-mail: dima.gomel@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6423-5018

Мартинков Виктор Николаевич – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; https://orcid.org/0000-0001-7029-5500

Пугачева Жанна Никитична – врач лабораторной диагностики, клинико-диагностическая лаборатория, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; https://orcid.org/0000-0002-0310-5532

Ярец Юлия Игоревна – к.м.н., доцент, заведующий клинико-диагностической лабораторией, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; https://orcid.org/0000-0001-8879-5079

Силин Аркадий Евгеньевич – к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; https://orcid.org/0000-0003-2387-554X

Свирновский Аркадий Иосифович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории механизмов клеточной лекарственной резистентности, ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»; https://orcid.org/0000-0002-9774-4377

Автор, ответственный за переписку:

Кравченко Дмитрий Васильевич – e-mail: dima.gomel@mail.ru

Information about authors:

Dmitry V. Kravchenko – Hematologist at the Hematology Department for Adults, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; e-mail: dima.gomel@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6423-5018

Victor N. Martinkov – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Laboratory of Molecular Genetics, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; https://orcid.org/0000-0001-7029-5500

Janna N. Pugacheva – Doctor of laboratory diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; https://orcid.org/0000-0002-0310-5532

Yuliya I. Yarets – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; https://orcid.org/0000-0001-8879-5079

Arcady E. Silin – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Genetics, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; https://orcid.org/0000-0003-2387-554X

Arcady I. Svirnovsky – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Laboratory of Mechanisms of Cellular Drug Resistance, SI «Republican Research Center of Transfusiology and Medical Biotechnology»; https://orcid.org/0000-0002-9774-4377

Corresponding author:

Dmitry V. Kravchenko – e-mail: dima.gomel@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 35-42

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 35-42

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ КОСОЛАПОСТИ И ЕЕ РЕЦИДИВОВ У ДЕТЕЙ: ИТОГИ 8-ЛЕТНЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ

© Г.В. ДИВОВИЧ, А.А. БРОНОВА, Т.И. РОМАНЮК

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить результаты малоинвазивного хирургического лечения детей с врожденной идиопатической косолапостью и ее рецидивами.

Материалы и методы. Оценены результаты лечения 78 детей с врожденной идиопатической косолапостью (основная группа) за период 2010-2018 годы в сравнении с результатами лечения 41 ребенка с рецидивами врожденной косолапости, первичное лечение которых проводилось до 2010 года (группа сравнения).

Результаты. При лечении врожденной косолапости методом И. Понсети рецидивы формируются в 21,79 % случаев, а при традиционном лечении – в 57,74 %. Хирургическое лечение рецидивов по методике И. Понсети заключается в выполнении релизных операций на сухожильно-связочном аппарате из минидоступов, тогда как случаи ригидных застарелых деформаций требуют обширных релизов на мягких тканях, а также резекционно-артродезирующих вмешательств на суставах стопы.

Заключение. При лечении детей с врожденной косолапостью по методу И. Понсети число рецидивов более чем в 2 раза меньше, чем при применении традиционных способов. Рецидивы при лечении врожденной косолапости у детей наступают в основном в возрасте до 5 лет. Повторных рецидивов деформации стоп после выполнения малоинвазивных операций в процессе исследования не возникло.

Ключевые слова*: косолапость, рецидив, малоинвазивные операции, релиз.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Дивович ГВ, Бронова АА, Романюк ТИ. Результаты лечения врожденной косолапости и ее рецидивов у детей: итоги 8-летней хирургической практической работы. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):35-42

RESULTS OF THE TREATMENT OF CONGENITAL CLUBFOOT AND ITS RELAPSES IN CHILDREN: OUTCOMES OF 8-YEAR SURGICAL PRACTICAL WORK

© GENNADY V. DIVOVICH, ANASTASIA A. BRONOVA, TATYANA I. ROMANYUK

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the results of minimally invasive surgical treatment of congenital idiopathic clubfoot and its relapses in children.

Material and methods. The results of the treatment of 78 children with congenital idiopathic clubfoot (main group) over the period of 2010-2018 were analyzed in comparison with the results of the treatment of 41 children with relapsed congenital clubfoot, the primary treatment of which had been performed before 2010 (comparison group).

Results. It has been found that in the treatment of congenital clubfoot using the Ponseti method relapses occur in no more than 21.79 % cases, and in traditional treatment – in 57.74% cases. The surgical treatment of the relapses using the Ponseti method is to perform release operations on the tendon-ligament apparatus from minimally invasive accesses, whereas cases of rigid chronic deformities require extensive releases on soft tissues, as well as resection-arthrodesis interventions on the joints of the foot.

Conclusion. In the treatment of children with congenital clubfoot using the Ponseti method, the rate of relapses is twice as low as that in the application of traditional methods. Relapses in the treatment of congenital clubfoot in children occur mainly at the age of 5. Repeated relapses of foot deformation after the performance of minimally invasive operations did not occur during the study.

Key words: *clubfoot, relapse, minimally invasive operations, release.*

FOR CITATION:
Divovich GV, Bronova AA, Romanyuk TI. Results of the treatment of congenital clubfoot and its relapses in children: outcomes of 8-year surgical practical work. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):35-42. (In Russ.)

Введение

В Гомельской области ежегодно рождается от 4 до 15 детей с врожденной косолапостью (в среднем на 1585 родов один новорожденный с косолапостью) [1]. Первоначальное лечение врожденной косолапости в Гомельской области с 2010 года

(травматолого-ортопедическое отделение Гомельской областной клинической больницы (УГОКБ)) проводится по методу Игнасио Понсети: консервативное исправление деформации стоп этапными корригирующими гипсовыми повязками с применением подкожной ахиллотомии (малоинвазивная релизная тенотомия) [2, 3].

По данным литературных источников, в процессе лечения рецидивы косолапости составляют до 40–50 % случаев, а при использовании метода И. Понсети – от 6 до 20 %. Основной метод лечения рецидивов косолапости – хирургический. В последние 20 лет ортопеды многих стран для устранения рецидивов эквино-варусных деформаций стоп используют малоинвазивные операции (минирелизы), которые не приводят к ригидным изменениям тканей, процент повторных рецидивов косолапости после них снижается до 6 % [4, 5].

С 2010 года в Гомельской области начато и внедрено в практику выполнение таких малоинвазивных хирургических релизных операций для лечения рецидивов врожденной косолапости.

Важнейшим компонентом в лечении врожденной косолапости и ее рецидивов является выполнение этапов медицинской реабилитации, включающей лечебно-восстановительный период (1,5-4 месяца), ранний реабилитационный период (3-6 месяцев), промежуточный реабилитационный период (1,5-2 года) и поздний реабилитационный период (от 2 до 5 лет).

В лечебно-восстановительном периоде проводятся этапное гипсование, ахиллотомия и восстановительное лечение после иммобилизации конечностей ребенка – лечебная физкультура (ЛФК), массаж, физиотерапевтические процедуры с обязательным использованием ортопедических ортезных изделий (туторов или брейсов 22-24 часа в сутки) [6, 7]. Ранний реабилитационный период предусматривает ежедневные занятия ЛФК и массаж на фоне постоянного использования ортопедических изделий. К концу этого периода ребенок начинает ходить, наступает промежуточный реабилитационный период, в котором формируется стереотип ходьбы у пациента. Этот период самый опасный в плане рецидивирования косолапости. Он включает занятия ЛФК, курсы массажа и физиотерапевтического лечения. Обязательным является использование ортопедических брейсов или туторов во время сна ребенка и ношение ортопедической обуви во время бодрствования. Поздний реабилитационный период является продолжением промежуточного и включает те же мероприятия до 5-летнего возраста ребенка с целью закрепления выработанного стереотипа ходьбы и эффекта лечения.

В 2012 году впервые в Республике Беларусь сконструировано, запатентовано, а в 2015 году запущено в серийное производство устройство для лечения врожденной косолапости (брейсы) [8].

Цель исследования

Оценить результаты малоинвазивного хирургического лечения детей с врожденной идиопатической косолапостью и ее рецидивами на базе УГОКБ в 2010-2018 годах, на базе учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница» (УГОДКБ) – в 2018 году, а также провести анализ результатов хирургического лечения детей с рецидивами врожденной косолапости, развившимися после первичного лечения, проведенного до 2010 года на тех же базах.

Материалы и методы

В 2010-2018 годах в травматолого-ортопедическом отделении УГОКБ пролечено 78 детей (98 стоп) с врожденной идиопатической косолапостью (основная группа). В этот же период был пролечен 41 ребенок (57 стоп) с рецидивами врожденной косолапости, первичное лечение которых проводилось до 2010 года (группа сравнения).

При оценке результатов лечения в качестве критериев использовались клинические и рентгенологические показатели исправления эквино-варусной деформации стоп. Клинические показатели: форма стопы, тыльная флексия стопы, варус/вальгус заднего отдела стопы, опора на пятку при ходьбе, удобство подбора обуви. Рентгенологические показатели – таранно-пяточный угол (ТПУ) в прямой (норма 15-40°) и боковой (норма 25-40°) проекциях (по шкале Румянцева и Эзрохи) [9].

Основная группа. Лечение 22 пациентов было начато в возрасте 0-1 месяца, у 20 детей – в возрасте 1-3 месяца, более позднее начало лечения (4-6 месяцев) было у 19 пациентов, в 6-9 месяцев – у 6 детей, а в возрасте 1 года и старше – в 11 случаях. При первичном лечении использовалась методика И. Понсети – этапная гипсовая коррекция стоп, подкожная ахиллотомия с послеоперационной иммобилизацией в

гипсовой повязке от 6 до 8 недель. У 32 детей при первичной гипсовой коррекции вместо циркулярных повязок применялись лонгетные [10]. После этого проводилось ортезное лечение в ортопедических брейсах.

В процессе лечения всем пациентам проводилось рентгенографическое исследование стоп и голеней в прямой и боковой проекциях.

Результаты оценивались не ранее, чем через 1 год от начала лечения у самостоятельно ходящих детей. Клиническая и рентгенологическая оценка результатов проводилась ежегодно.

При анализе причин рецидивов исследовались такие факторы, как сроки начала лечения, сторона поражения, соблюдение протокола лечения, тяжесть анатомических изменений.

Лечение рецидивов (17 случаев): 4 пациентам проведена консервативно гипсовая коррекция, остальным 13 детям проводились релизные операции (задний релиз, медиальный релиз стоп, латерализация сухожилия передней большеберцовой мышцы, сочетание этих операций).

Группа сравнения. За время исследования в травматолого-ортопедическое отделение Гомельской областной клинической больницы обратились родители 41 ребенка по поводу рецидивов у их детей после консервативного и хирургического лечения одно- и двусторонней косолапости (57 стоп) за период с 2005 по 2014 годы. При лечении этих детей применялись методики Т.С. Зацепина и Г.А. Илизарова. У пациентов этой группы сформировались рецидивы эквино-варусной деформации стоп различной степени тяжести. Две девочки и двое мальчиков имели в анамнезе 3 рецидива косолапости. В зависимости от варианта и степени рецидива эквино-варусной деформации у детей группы сравнения выполнялись следующие оперативные вмешательства: открытая ахиллотомия с удлинением, рассечением капсул «скакательных» суставов (задний релиз стоп) и подкожным рассечением подошвенного апоневроза, медиальный релиз стоп, транспозиция сухожилия передней большеберцовой мышцы на третью клиновидную кость, сочетание вышеописанных операций, классическая операция Зацепина, исправление деформаций стоп аппаратом Илизарова, сочетание открытого заднего релиза с методом Илизарова.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков. Выявление и изменение связи между изучаемыми признаками осуществлялось с применением методов непараметрической статистики [11]. Для сравнения между собой распределения признаков использовали точный критерий Фишера (двусторонний) и критерий соответствия x^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение

Основная группа. Из 78 пролеченных пациентов (98 стоп) мальчиков было 48, девочек – 30. Правосторонний вариант косолапости – 24 случая у мальчиков, 15 случаев у девочек, левостороннее поражение – у 11 мальчиков и 9 девочек, двусторонняя деформация – у 13 мальчиков и 6 девочек. Соотношение, когда врожденная косолапость у мальчиков встречается в 1,6 раза больше, чем у девочек, правостороннее поражение в 1,95 раза превалирует над левосторонним, а двусторонняя деформация составляет 24,36 % случаев, соответствует общемировой статистике.

На основании клинического и рентгенологического исследования результаты лечения косолапости у детей по методу И. Понсети были разделены на 4 группы: отличные, хорошие, удовлетворительные и рецидивы деформации (согласно рейтинговой системе Румянцева-Эзрохи) (таблица 1).

Таблица 1 – Общая оценка результатов лечения косолапости в основной группе, абс. (%)

Число пациентов	Отлично (86-100 баллов)	Хорошо (71-85 баллов)	Удовлетворительно (56-70 баллов)	Рецидив (менее 56 баллов)
78 (100 %)	19 (24,36 %)	26 (33,33 %)	16 (20,51 %)	17 (21,80 %)
Ср. балл	91	76	58	44

Показатели таранно-пяточной дивергенции в прямой и боковой проекциях по средней величине угла коррекции в градусах, полученные при рентгенологическом обследовании детей после проведенного лечения, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты рентгенологического обследования стоп после коррекции врожденной косолапости

Величина угла, °	Оценка результатов лечения по степени деформации стоп			
	отлично	хорошо	удовлетворительно	рецидив
ТПУ (фас)	21°	13°	7°	0°
ТПУ (профиль)	27°	23°	12°	5°

Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение врожденной косолапости по методу И. Понсети имеет стойкий безрецидивный результат в 57,69 % случаев (45 пациентов с отличными и хорошими оценками). В группе отличных результатов у 3 пациентов не были заметны следы перенесенного заболевания. У остальных детей наблюдалась легкая гипотрофия икроножных мышц и тканей по тыльно-наружной поверхности пораженных стоп, отставание в размере больной стопы до 0,5 см в сравнении со здоровой.

В группе хороших результатов у всех пациентов имелась умеренная гипотрофия икроножных мышц и тканей по тыльно-наружной поверхности пораженных стоп, отставание в размере больной стопы до 0,5-0,7 см в сравнении со здоровой, легкое остаточное приведение переднего отдела исправленных стоп. При ходьбе дети обеих групп имели полноценную плантиградную опору во всех фазах шага без динамической супинации. Без затруднений осуществлялась ходьба на носках и на пятках. Резерв тыльной флексии стоп превышал 15°.

В группе, оцененной удовлетворительно, наблюдалась выраженная гипотрофия икроножных мышц и тканей тыльно-наружной поверхности стоп, отставание в росте больной стопы в пределах 1 обувного размера (0,7-1,0 см), выраженное приведение переднего отдела корригированных стоп. При ходьбе дети имели плантиградную позицию стопы с момента опоры до завершения переката, после чего во время шагового переноса ноги появлялись признаки динамической супинации. Ходьба на пятках вызывала некоторые затруднения, так как резерв тыльной флексии стоп не превышал 10°.

Рецидивы выявлены у 17 пациентов – 21,79 % от общего количества детей. У детей этой группы кроме гипотрофии тканей, отставания в размере стоп были выражены значительное приведение передних отделов, явная динамическая супинация при ходьбе, быстрое (за 2-3 месяца) развитие статической супинации во всех фазах шага, затруднение ходьбы на пятках ввиду ограниченной возможности осуществления тыльной флексии стопы (не более 5°). Для анализа причинных факторов развития рецидивов оценены следующие позиции: зависимость возврата деформации от сроков начала лечения, корреляция частоты развития рецидивов от соблюдения родителями брейсового режима лечения, зависимость рецидивирования от стороны поражения. Зависимость рецидивов от сроков начала лечения отражена в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение случаев рецидивов косолапости в зависимости от сроков начала лечения, абс. (%)

Группы пациентов	Начало лечения					
	0-1 месяц, n = 22	1-3 месяца, n = 20	3-6 месяцев, n = 19	6-9 месяцев, n = 6	после 1 года, n = 11	Всего, n = 78
Число рецидивов	0 (0,0 %)	6 (35,4 %)**	3 (17,6 %)	3 (17,6 %)	5 (29,4 %)	17 (100 %)

** – различия по классам статистически значимы ($p < 0,05$)

Из данных, приведенных в таблице 3, видно, что в случаях начала лечения косолапости с рождения рецидивы отсутствуют. Если лечение начато в возрасте ребенка 1-3 месяца, рецидивы развиваются с наибольшим удельным весом ($x^2 = 5,44$, $p = 0,007$) в сравнении с детьми, лечение которых начато в возрасте 0-1 месяц. На наш взгляд, это связано с тем, что срок послеоперационной иммобилизации в 3-4 недели (по И. Понсети) недостаточен для стабилизации достигнутой коррекции стоп. Оценив полученные результаты, начиная с 2015 года мы увеличили его до 6-8 и более

недель (как и в случаях более позднего начала лечения), количество рецидивов после этого уменьшилось. Значительное число рецидивов при позднем начале лечения, особенно после 1 года, обусловлено грубыми анатомическими изменениями в стопах, формирующимися к возрасту начала ходьбы. Установлена обратная зависимость между появлением рецидивов и возрастной группой начала лечения (ɣ = – 0,55; p = 0,008).

Рецидивы развились в возрасте от 1 года до 3 лет у 7 человек (41,2 %), в 3-5 лет – у 7 пациентов (41,2 %), после 5 лет – в 3 случаях (17,6 %).

Рецидивирование косолапости по сторонам поражения отражено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение рецидивов по стороне поражения, абс. (%)

Сторона поражения	Односторонняя косолапость		Двусторонняя косолапость	Всего
	правосторонняя	левосторонняя		
Число детей с рецидивами	7 (41,18 %)	2 (11,76 %)	8 (47,06 %)*	17 (100 %)

* – различия по классам статистически значимы (p < 0,05)

При двусторонней косолапости рецидивы наблюдались в 47,06 % (8 пациентов, у 3 – рецидивы с обеих сторон, у 5 – односторонние), что составило наибольший удельный вес (x^2 = 4,61, p = 0,02) по сравнению с пациентами с односторонним поражением, при котором 7 случаев из 9 относятся к правостороннему варианту (77,8 %).

Важным фактором в профилактике рецидивов врожденной косолапости является соблюдение брейсового лечения. Согласно нашим данным, из 17 случаев рецидивов только 4 ребенка тщательно соблюдали протокол использования брейсов (таблица 5).

Нами выявлено, что у 13 детей (76,5 %) со сформировавшимися рецидивами имело место нарушение и несоблюдение брейсового режима при лечении врожденной косолапости.

Для исправления рецидивных деформаций (по нашим исследованиям частота их составила 21,79 %) проведены: коррекция гипсовыми повязками без хирургического вмешательства (4 ребенка), задний релиз стоп (2 пациента), медиальный релиз стоп в сочетании с транспозицией сухожилия передней большеберцовой мышцы и подкожной ахиллотомией (2 ребенка), у 9 пациентов выполнены задний и медиальный релиз стоп с транспозицией сухожилия передней большеберцовой мышцы. Результаты оценивались по вышеописанным критериям каждые 6 месяцев после окончания первичного реабилитационного курса (таблица 6).

Таблица 5 – Соблюдение протокола брейсового лечения, абс. (%)

Степень соблюдения	Соблюдали регулярно	Соблюдали нерегулярно	Не соблюдали
Число пациентов (абс., %)	4 (23,5 %)	4 (23,5 %)	9 (53 %)

Таблица 6 – Общая оценка результатов лечения рецидивов врожденной косолапости в основной группе, абс. (%)

Число пациентов	Отлично (86-100 баллов)	Хорошо (71-85 баллов)	Удовлетворительно (56-70 баллов)	Рецидив повторный (менее 56 баллов)
17 (100 %)	2 (11,76 %)	11 (64,71 %)	4 (23,53 %)	0
Средний балл	91	76	58	44

Рентгенометрически у 2 пациентов удалось достичь нормальных величин ТПУ в прямой (15°) и боковой (26°) проекциях (оценка «отлично»), у детей с оценкой «хорошо» средняя величина ТПУ в прямой проекции составила 12°, в боковой – 21°, показатели детей, оцененных удовлетворительно, ТПУ в прямой проекции – 6°, в боковой – 12°. Клинически у всех детей сформировалась правильная плантиградная опора на стопы во всех фазах шага, сохранялась умеренная гипотрофия икроножных мышц и тканей по тыльно-наружной поверхности пораженных стоп, больные стопы отставали в размере до 0,5-0,7 см от здоровых, сохранялось приведе-

ние переднего отдела исправленных стоп. Динамической супинации не наблюдалось, ходьба на носках и на пятках была умеренно ограничена ввиду сформировавшейся контрактуры голеностопных и подтаранных суставов в диапазоне функционально выгодного положения (подошвенная флексия в среднем 27°, резерв тыльной флексии стоп не превышал 10°).

По полученным данным лечение рецидивов врожденной косолапости у пациентов основной группы в 76,47 % случаев (13 детей из 17) дает надежный результат.

Группа сравнения. За период исследования с 2005 по 2014 годы в травматолого-ортопедическое отделение ГОКБ обратился родители 41 ребенка по поводу рецидивов у их детей (57 стоп) после консервативного и хирургического лечения одно- и двусторонней косолапости (первичное лечение проводилось до 2010 года). Общее количество лечившихся детей с косолапостью в этот период – 71 человек. Случаи рецидивов в этой группе составили 57,74 %.

По половой принадлежности пациенты распределились следующим образом: мальчиков было 27 (65,85 %), девочек – 14 (34,15 %).

Ранжирование по стороне поражения: правосторонняя деформация – у 16 детей (39 %, в том числе у 14 мальчиков и 2 девочек), левосторонняя – в 9 случаях (22 %, в том числе у 4 мальчиков и 5 девочек), у остальных 16 пациентов (39 %) был двусторонний вариант врожденной косолапости (9 мальчиков, 7 девочек). Данные соответствуют общемировой статистике.

В 4 случаях двусторонней косолапости (2 мальчика и 2 девочки) в процессе наблюдения эквино-варусная деформация постоянно рецидивировала даже после обширных корригирующих операций и аппаратного метода лечения по Илизарову в возрасте детей до 5 лет. Родители 1 ребенка после второго рецидива категорически отказались от какого-либо лечения. У всех этих детей рецидив возникал с обеих сторон очень быстро (в течение 6-12 месяцев) с формированием жесткой ригидной деформации, несмотря на активное поддерживающее лечение ортезами и ортопедической обувью. Двум девочкам после 10 лет выполнен трехсуставной артродез стоп.

Пять пациентов (3 девочки и 2 мальчика) имели выраженное приведение переднего отдела стоп при хороших клинических и рентгенологических характеристиках функции таранно-пяточного комплекса: объем тыльной и подошвенной флексии стоп – 30-40° в секторе функционально выгодного положения, рентгенологически нормальные взаимоотношения в большеберцово-таранно-пяточных комплексах. При ходьбе у них наблюдалась внутренняя ротация стоп до 20°, в повседневной жизни они пользовались обычной и ортопедической обувью. Оперативное лечение этим детям не проводилось, назначалось профилактическое ортезно-обувное лечение.

Остальные 32 ребенка (23 мальчика и 9 девочек) имели выраженные эквинокаво-варусные рецидивы с различной степенью ригидности. Все рецидивы сформировались в возрасте 3-6 лет.

Только в 3 случаях (2 мальчика и 1 девочка) выполнены малоинвазивные заднемедиальные релизные операции на стопах с латерализацией сухожилия передней большеберцовой мышцы ввиду неригидных рецидивов при сохраненном объеме движений в околоталярных суставах. Результат через 2 и 3 года оценен как хороший.

В зависимости от варианта и степени рецидива у 29 (70,73 %) детей группы сравнения выполнялись следующие оперативные вмешательства: открытое Z-образное удлинение ахиллова сухожилия с рассечением капсул «скакательных» суставов, подкожное рассечение подошвенного апоневроза (15 детей – 8 мальчиков, 7 девочек), классическая операция Зацепина (4 ребенка – 3 мальчика и 1 девочка), исправление деформаций стоп аппаратом Илизарова (6 случаев – 4 мальчика и 2 девочки), сочетание открытого заднего релиза с методом Илизарова (4 ребенка – 3 мальчика и 1 девочка).

Результаты лечения оценивали клинически и рентгенологически согласно рейтинговой системе Румянцева-Эзрохи. Сроки нашего наблюдения составили от 3 до 5 лет после операции (таблица 7).

Таблица 7 – Общая оценка результатов лечения косолапости в группе сравнения, абс. (%)

Число пациентов	Отлично (86-100 баллов)	Хорошо (71-85 баллов)	Удовлетворительно (56-70 баллов)	Рецидив (менее 56 баллов)
41 (100 %)	3 (7,32 %)	14 (34,15 %)	20 (48,78 %)	4 (9,75 %)
Средний балл	87	74	61	46

Клинически у 37 (90,24 %) детей группы сравнения удалось сформировать правильную плантиградную опору на стопы во всех фазах шага. Гипотрофия икроножных мышц и тканей по тыльно-наружной поверхности пораженных стоп осталась хорошо заметной, больные стопы отставали в размере до 0,7-1,0 см от здоровых, сохранялось приведение передних отделов стоп. Динамической супинации не наблюдалось, ходьба на носках и на пятках была умеренно ограничена ввиду сформировавшейся контрактуры околотаранных суставов в диапазоне функционально выгодного положения (подошвенная флексия в среднем – 25°, резерв тыльной флексии стоп не превышал 10°). Рентгенометрические показатели: ТПУ в прямой (в среднем – 13°) и боковой (в среднем – 19°) проекциях при оценках «отлично» и «хорошо», дивергенция таранных и пяточных костей у детей с оценкой «удовлетворительно» не превышала 7° по прямой и 12° – по боковой проекциям. У 4 детей с плохими результатами таранно-пяточные углы были 0-3° в обеих проекциях.

Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение рецидивов врожденной косолапости в группе сравнения имеет надежный результат только в 41,47 % случаев (17 пациентов из 41), что значительно меньше, чем в основной группе (сопоставление результатов лечения рецидивов – x^2 = 4,579, p = 0,02).

Заключение

1. По результатам нашего исследования при лечении детей с врожденной косолапостью по методу И. Понсети достигнут стойкий безрецидивный результат в 57,69 % случаев (45 пациентов из 78). Удовлетворительные результаты получены у 16 детей (20,59 %). Количество рецидивных случаев – 17 (21,79 %). При оценке результатов лечения детей с врожденной косолапостью традиционными способами количество рецидивов составило 57,74 % (41 пациент из 71). Лечение методом И. Понсети позволяет значительно снизить количество рецидивов врожденной косолапости в сравнении с лечением традиционными способами (по Зацепину и др.): 21,79 % против 57,74 % (x^2 = 18,72, p = 0,00001).

2. Рецидивы при лечении врожденной косолапости у детей наступают в основном в возрасте от 2 до 5 лет. У мальчиков при одностороннем поражении рецидивы встречаются в 2,5 (44 %) раза чаще, чем у девочек, при двусторонней патологии число рецидивов у детей обоих полов примерно одинаковое, причем при двустороннем варианте косолапости число рецидивных случаев (8 детей – 47,06 %) составило наибольший удельный вес (x^2 = 4,61, p = 0,02). Значительную долю причин рецидивирования занимает нарушение родителями пациентов протокола лечения патологии и несвоевременное обращение за помощью при дебютных признаках возврата деформации.

3. Лечение рецидивов врожденной косолапости после коррекции методом И. Понсети не требует выполнения обширных и травматичных хирургических пособий в отличие от рецидивных случаев при традиционных способах лечения. Результаты лечения рецидивов косолапости после малоинвазивных операций в сравнении с обширными разнятся по клиническим и рентгенологическим характеристикам: при минирелизах в меньшей степени выражены контрактуры околоталярных суставов, чаще удается достичь близкой к норме дивергенции таранно-пяточных осей.

4. Данные результатов лечения рецидивов врожденной косолапости после коррекции по И. Понсети значительно разнятся с показателями результативности при традиционных методах: достигнуты надежные результаты в 76,47 % случаев в основной группе (13 детей из 17), тогда как в группе сравнения – в 41,47 % случаев (17 пациентов из 41) (x^2 = 4,579, p = 0,02).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дейкало ВП, Дивович ГВ. Эпидемиология врожденной косолапости среди детского населения Гомельской области. *Новости Хирургии.* 2014:22(2):209-11.
2. Ponseti IV. Congenital Clubfoot Fundamental of treatment. New York, Tokyo: Oxford University Press, 1996. 140 p.
3. Яврян ВВ, Колоян КА, Хачатрян АЛ, Антаранян АВ, Мгоян АА. Сравнительная оценка динамического и традиционного методов лечения врожденной косолапости у детей [Электронный ресурс]. *Медицинский Вестник Эребуни.* 2010;3(43). [дата обращения: 2013 Март 10]. Available from: http://www.med-practic.com/rus/177/16427/ article.more.html
4. Понсети И, Моркуендэ Х, Моска В. Косолапость: лечение по методу Понсети [Электронный ресурс]. GlobalHELP [дата обращения: 2010 Авг. 22]. Available from: http://www.global-help.org/publications/books/help_cfponsetirussian.pdf
5. Айрис Лоан. Лечение врожденной косолапости по методике Понсети [Электронный ресурс]. GlobalHELP [дата обращения: 2010 Август 22]. Available from: http://ponseti.ru/upload/information_system_7/0/5/9/item_59/Ponseti.pdf
6. Шапошников ЮГ, гл. ред. Травматология и ортопедия (руководство для врачей). в 3 т. Москва, РФ: Медицина, 1997. Т.3: Ортопедия. 624 с.

7. Вавилов МА. Все о брейсах [Электронный ресурс] [дата обращения 2009 Апрель 22]. Available from: http://www.ortostepbaby.ru/107
8. Дивович ГВ, Волков ИН, Салабутина СС, Ирназарова ТМ, Макарчик АВ. Устройство для лечения врожденной косолапости у детей [патент на полезную модель №8929]. Регистрация в Государственном реестре полезных моделей 2012.09.21 (дата начала действия 16.10.2012).
9. Rumyantsev N, Ezrohi V. Рейтинговая система оценки. *J Pediatric Orthopeics*. 1997;17:490-95
10. Модифицированная спиральная лонгетная гипсовая повязка для лечения врожденной косолапости: рационализаторское предложение №1241 от 12.10.2016. Гомель: УО «ГомГМУ», 2016.
11. Реброва ОЮ. Медицинская статистика. Москва, РФ: Медиа-Сфера; 2001. 672 с.

REFERENCES

1. Deikalo VP, Divovich GV. Epidemiologiya vrozhdennoi kosolaposti sredi detskogo naseleniya Gomel'skoi oblasti. *Novosti Khirurgii*. 2014:22(2):209-11.
2. Ponseti IV. Congenital Clubfoot Fundamental of treatment. New York, Tokyo: Oxford University Press, 1996. 140 p. (in Russ.)
2. Ponseti I, Morkuende Kh, Moska V. Kosolapost': lechenie po metodu Ponseti [Elektronnyi resurs]. GlobalHELP [data obrashcheniya: 2010 Avg. 22]. Available from: http://www.global-help.org/publications/books/help_cfponsetirussian.pdf
3. Yavryan VV, Koloyan KA, Khachatryan AL, Antaranyan AV, Mgoyan AA. Sravnitel'naya otsenka dinamicheskogo i traditsionnogo metodov lecheniya vrozhdennoi kosolaposti u detei [Elektronnyi resurs]. *Meditsinskii Vestnik Erebuni*. 2010;3(43). [data obrashcheniya: 2013 Mart 10]. Available from: http://www.med-practic.com/rus/177/16427/ article.more.html (in Russ.)
4. Airis Loan. Lechenie vrozhdennoi kosolaposti po metodike Ponseti [Elektronnyi resurs]. GlobalHELP [data obrashcheniya: 2010 Avgust 22]. Available from: http://ponseti.ru/upload/information_system_7/0/5/9/item_59/Ponseti.pdf (in Russ.)
5. Shaposhnikov YuG, gl. red. Travmatologiya i ortopediya (rukovodstvo dlya vrachei). v 3 t. Moskva, RF: Meditsina, 1997. T.3: Ortopediya. 624 p. (in Russ.)
6. Vavilov MA. Vse o breisakh [Elektronnyi resurs] [data obrashcheniya 2009 Aprel' 22]. Available from: http://www.ortostepbaby.ru/107http:www.rfasyar.ru/ponsetil.htmlhttps://www.google.by/search?q=http%3A%2F%2F (in Russ.)
7. Divovich GV, Volkov IN, Salabutina SS, Irnazarova TM, Makarchik AV. Ustroistvo dlya lecheniya vrozhdennoi kosolaposti u detei [patent na poleznuyu model' №8929]. Registratsiya v Gosudarstvennom reestre poleznykh modelei 2012.09.21 (data nachala deistviya 16.10.2012). (in Russ.)
8. Rumyantsev N, Ezrohi V. Рейтинговая система оценки. *J Pediatric Orthopeics*. 1997;17:490-95.
9. Modifitsirovannaya spiral'naya longetnaya gipsovaya povyazka dlya lecheniya vrozhdennoi kosolaposti: ratsionalizatorskoe predlozhenie №1241 ot 12.10.2016. Gomel': UO «GomGMU», 2016. (in Russ.)
10. Rebrova OYu. Meditsinskaya statistika. Moskva, RF: Media-Sfera; 2001. 672 p. (in Russ.)

Поступила 18.11.2019
Received 18.11.2019

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Дивович Геннадий Владимирович – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: divovich_gol@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6176-2197

Бронова Анастасия Александровна – студентка 6 курса лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0002-0919-4038

Романюк Татьяна Ивановна – студентка 6 курса лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0002-4228-449X

Автор, ответственный за переписку:

Дивович Геннадий Владимирович – e-mail: divovich_gol@mail.ru

Information about authors:

Gennady V. Divovich – Assistant lecturer at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: divovich_gol@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6176-2197

Anastasia A. Bronova – six-year student of the Faculty of General Medicine of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0002-0919-4038

Tatyana I. Romanyuk – six-year student of the Faculty of General Medicine of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0002-4228-449X

Corresponding author:

Gennady V. Divovich – e-mail: divovich_gol@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 43-51

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 43-51

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

© А.М. КАРАМЫШЕВ[1], Г.В. ИЛЮКЕВИЧ[2], Т.В. ЛЫЗИКОВА[1]

[1]УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

***Цель исследования*:** оценить эффективность и безопасность анестезиологического пособия у детей при хирургической коррекции врожденных пороков развития нижних отделов мочеполовой системы путем проведения сравнительного анализа периоперационных неблагоприятных событий и осложнений, расхода ингаляционного анестетика севофлурана и стоимости анестезии, а также течение раннего послеоперационного периода.

Материалы и методы. В зависимости от вида анестезии все пациенты (127 мальчиков) были разделены на 3 клинические группы: оперированные под многокомпонентной сбалансированной ингаляционной анестезией (1-я группа, n = 37), под общей ларингеальномасочной анестезией в сочетании с каудальной блокадой 0,25 % раствором бупивакаина (2-я группа, n = 45), под общей ларингеальномасочной анестезией с каудальной блокадой комбинацией 0,25 % раствора бупивакаина и адъюванта 0,1 % раствора морфина (3-я группа, n = 45).

Результаты. Проведенный нами сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий при оценке осложнений анестезии, но при анализе расхода севофлурана, уровня глубины и стоимости анестезии, а также потребности в послеоперационном обезболивании и введении анальгетиков выявлены статистически значимые различия, которые свидетельствовали об эффективности, безопасности сочетанной анестезии и её экономической выгоде.

Заключение. Наиболее эффективной, безопасной и экономически целесообразной является методика сочетанной анестезии с применением каудальной блокады раствором местного анестетика и адъюванта 0,1% раствора морфина при хирургической коррекции врожденных пороков развития нижних отделов мочеполовой системы у детей.

Ключевые слова: *эффективность и безопасность анестезии у детей, каудальная анестезия, ларингеальномасочная анестезия, глубина анестезии, BIS-показатель, фармакоэкономия, севофлуран.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Карамышев АМ, Илюкевич ГВ, Лызикова ТВ. Эффективность и безопасность анестезиологического пособия при хирургической коррекции врожденных пороков развития нижних отделов мочеполовой системы у детей. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):43-51

EFFICIENCY AND SAFETY OF AN ANESTHETIC TECHNIQUE IN SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE LOWER PARTS OF THE UROGENITAL SYSTEM IN CHILDREN

© ANDREY M. KARAMYSHEV[1], GEORGE V. ILUKEVICH[2], TATYANA V. LYZIKOVA[1]

[1]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
[2]Belarusian Medical Academy for Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to assess the efficiency and safety of an anesthetic technique in surgical correction of congenital malformations of the lower parts of the urogenital system in children by means of the performance of the comparative analysis of perioperative adverse events and complications, consumption of the inhalation anesthetic sevoflurane and the cost of anesthesia, and also the course of the early postoperative period.

Material and methods. Depending on the type of anesthesia, all patients (127 boys) were divided into 3 clinical groups: those operated under multicomponent balanced inhalation anesthesia (group 1, n = 37), under general laryngeal mask anesthesia in combination with caudal blockade with 0.25% bupivacaine solution (group 2, n = 45), under general laryngeal mask anesthesia with caudal blockade with the combination of 0.25% bupivacaine solution and adjuvant (group 3, n = 45).

Results. The performed analysis has not revealed any statistically significant distinctions in the assessment of anesthesia complications but it has found some significant distinctions in the consumption of sevoflurane, depth of anesthesia and its cost, as well as the necessity for postoperative anesthesia and introduction of analgesics, which testifies to the efficiency and safety of combined anesthesia and its economic benefit.

Conclusion. The most effective, safe, and economically reasonable is the technique of combined anesthesia with the application of caudal blockade with local anesthetic solution and 0.1% adjuvant of morphine solution during surgical correction of congenital malformations of the lower parts of the urogenital system in children.

Key words: *efficiency and safety of anesthesia in children, caudal anesthesia, laryngeal mask anesthesia, depth of anesthesia, BIS index, pharmaeconomy, sevoflurane.*

FOR CITATION:
Karamyshev AM, Ilukevich GV, Lyzikova TV. Efficiency and safety of an anesthetic technique in surgical correction of congenital malformations of the lower parts of the urogenital system in children. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):43-51. (In Russ.)

Введение

Врожденные пороки развития мочеполовой системы (ВПРМПС) составляют четверть всех пороков, выявляемых в первые годы жизни ребенка, при этом ранняя их диагностика и своевременная коррекция позволяют предотвратить в дальнейшем развитие нарушений функции мочеполовой системы, а также обеспечить достойное качество жизни и развитие ребенка в социуме [11]. Оперативные вмешательства, выполняемые с целью коррекции данной патологии, отличаются травматичностью и выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде и в связи с этим требуют повышенного внимания к качеству, эффективности и безопасности используемых видов анестезиологической защиты с точки зрения модуляции хирургического стресс-ответа [2, 3]. Доказанным является тот факт, что общая анестезия, широко применяемая в данной возрастной группе, обладает рядом побочных действий, степень выраженности которых во многом зависит как от возраста пациента, так и от глубины анестезии и дозы применяемого при этом ингаляционного анестетика [4, 5]. Как альтернатива на современном этапе позиционируется сочетание каудальной блокады с общей анестезией, что позволяет снизить дозы средств для наркоза и/или полностью отказаться от введения опиоидных анальгетиков и миорелаксантов, а также добиться эффективной анестезии при минимальном воздействии на центральную нервную систему ребенка [66]. При сравнительном анализе используемых видов анестезии: общей ингаляционной и регионарной – необходимо учитывать и фармакоэкономическую составляющую, включающую стоимость анестезии и её отдельных компонентов.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность анестезии у детей при хирургической коррекции врожденных пороков развития нижних отделов мочеполовой системы путем сравнительного анализа периоперационных неблагоприятных событий и осложнений, расхода ингаляционного анестетика севофлурана и стоимости анестезии, а также течение ближайшего послеоперационного периода.

Материалы и методы

Нами проведено одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование, на проведение которого было получено положительное заключение этического комитета Гомельского государственного медицинского университета и информированное согласие родителей. Оно включало 127 пациентов (все мальчики), которым в отделении урологии Гомельской областной клинической больницы за период с 2016 по 2019 годы выполнялись плановые оперативные вмешательства по коррекции ВПРМПС: формирование уретры (n = 58), закрытие свища уретры, гланулопластика, выпрямление полового члена (n = 15), низведение яичек, удаление водянки яичек и сперматоцеле (n = 54).

Критерии включения: дети в возрасте от 4 мес. до 8 лет, наличие показаний к проведению радикального хирургического лечения по поводу коррекции врожденных пороков развития нижних отделов мочеполовой системы, подписанное информированное согласие родителей ребенка на проведение конкретного вида анестезиологического обеспечения, физический статус пациентов по ASA I-II, вес ребенка до 30 кг. Критерии исключения: наличие грубой неврологической симптоматики, септического состояния у пациента до проведения анестезии, инфекция в месте планируемой пункции при проведении регионарной анестезии, аллергические реакции в анамнезе на лекарственные средства для общей и регионарной анестезии, тромбоцитопения.

Пациенты госпитализировались в стационар накануне операции со стандартным объемом обследования согласно протоколам диагностики и лечения, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь (Приказ МЗ РБ от 08.06.2011 г. № 615 «Об утверждении клинического протокола анестезиологического обеспечения»).

В зависимости от вида анестезиологического пособия все пациенты были рандомизированы на 3 клинические группы:

1-я группа (n = 37) – пациенты, оперированные под многокомпонентной сбалансированной ингаляционной анестезией с искусственной вентиляцией легких (МСИА), медиана возраста (Me [25; 75%]) составила 2 года [1; 5], медиана массы тела – 15 кг [12,0; 22,0], медиана роста – 96 см [87; 120], длительности операции – 100 мин. [50; 120], длительности анестезии – 130 мин. [85; 145];

2-я группа (n = 45) – пациенты, оперированные под общей ларингеальномасочной ингаляционной анестезией в сочетании с каудальной блокадой 0,25 % раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг массы тела (ЛМА + КБ), медиана возраста (Me [25; 75%]) составила 2 года [1; 4], медиана массы тела – 14 кг [12,0; 20,0], медиана роста – 96 см [89; 108], длительности операции – 90 мин. [60; 100], длительности анестезии - 125 мин. [95; 140];

3-я группа (n = 45) – пациенты, оперированные под общей ларингеальномасочной ингаляционной анестезией с каудальной блокадой 0,25 % раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг массы тела и адъювантом 0,1 % раствором морфина спинал в дозе 0,02 мг/кг массы тела (ЛМА + КБМС), медиана возраста (Me [25; 75%]) составила 2 года [2,0; 4,0], медиана массы тела – 15 кг [12; 17], медиана роста – 96 см [88; 110], длительности операции – 75 мин. [65; 100], длительности анестезии – 110 мин. [95; 130].

Все пациенты при оценке операционно-анестезиологического риска по классификации ААА были отнесены к I-II классу, по шкале ASA (классификация физического состояния) – к I-II классу ($p > 0,05$, критерий Пирсона, x^2). По антропометрическим показателям, по риску анестезии, физическому статусу, объёму и продолжительности оперативного вмешательства статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$, критерий Крускала-Уолисса).

Методика проводимой анестезии включала следующие компоненты: у всех пациентов премедикация – атропин 0,1 % в дозе 0,01 мг/кг внутримышечно за 30 минут до операции; ингаляционная индукция анестезии севофлураном в дозе 8 об% и смеси закиси азота с кислородом (0,5/0,5) с потоком свежего газа через лицевую маску, превышающим минутный объём дыхания пациента (МОД), далее выполнялась установка ларингеальной маски (ЛМ) либо эндотрахеальной трубки (ЭТ), подбор которых осуществлялся по массе тела и возрасту [8].

Поддержание анестезии – смесью закиси азота с кислородом (0,6/0,4) в сочетании с севофлураном (МАК 1,5-1,8) у пациентов 1-й группы, у пациентов 2-й и 3-й – кислородно-воздушной смесью в сочетании с севофлураном (МАК 0,8-1,0). При необходимости в миорелаксации применялся атракуриум. Респираторная поддержка в режиме спонтанного дыхания либо в режиме PCV выполнялась наркозно-дыхательным аппаратом «Primus». Интраоперационное обезболивание: внутривенно фентанил в дозе 7,69 [5,0; 9,1] мкг/кг в 1-й группе, во 2-й группе – каудальная блокада 0,25 % раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг по стандартной методике и в 3-й группе – каудальная блокада 0,25 % раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг и адъювантом 0,1 % раствором морфина спинал («Белмедпрепараты») в дозе 0,02 мг/кг. На данную методику анестезии авторами утверждена инструкция Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.12.2017 г. №038-0617.

С целью оценки уровня глубины наркозного сна контролировали показатели биспектрального индекса (BIS) при помощи приставки «Covieden» к монитору «Infinity Delta» на следующих этапах периоперационного периода: 1-й этап – до индукции анестезии; 2-й – начало (разрез кожи); 3-й – максимально травматичный этап; 4-й – выход из анестезии и удаление воздуховода. Проведен сравнительный анализ и расчет потребления севофлурана с учетом показаний на испарителе и потока свежего газа (ПСГ) на различных этапах оперативного вмешательства: индукция анестезии (1-й этап); до начала оперативного вмешательства (2-й этап) и максимально травматичный этап (3-й этап). Поток свежего газа оценивался на двух этапах: индукция анестезии (1-й этап); начало базис анестезии (2-й этап). Для расчета расхода севофлурана нами использовалась упрощенная формула расхода анестетика, предложенная Ehrenwerth J. и Eisenkraft J. в 1993 г., в основу которой легли продолжительность анестезии, поток свежего газа и концентрация препарата на испарителе [8]. Расход ингаляционного анестетика (мл/час) = 3×ПГС×об.%, где 3 – коэффициент пересчета, ПГС – поток свежего газа, л/мин, об.% – объемный процент на испарителе.

Качество и длительность послеоперационного обезболивания оценивали по поведенческой шкале CHEOPS.

Потребность в послеоперационном обезболивании нами оценена путем сравнительного анализа количества инъекций

парацетамола в дозе 15 мг/кг внутривенно в первые и вторые сутки периоперационного периода. Кроме этого проведен анализ времени безболевого периода - от момента окончания хирургического вмешательства и до появления жалоб на болевой синдром.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством пакета прикладных статистических программ «Statistica», 8,0 и «Microsoft Excel» для Windows, 10. Достоверными признавались различия с уровнем доверительной доказательности не менее 95 %. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$. При определении нормальности распределения применялся критерий Шапиро-Уилка ($p > 0,05$). Для описания переменных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Для сравнения независимых групп использовали дисперсионный анализ Фишера и непараметрический критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения зависимых групп использовали критерий Вилкоксона, а для категориальных признаков – критерий Пирсона, x^2.

Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности и безопасности анестезии нами проведён анализ уровня глубины анестезии у пациентов трех клинических групп путем сравнения показателей биспектрального индекса (BIS). Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика глубины анестезии (показателя BIS) у пациентов трех клинических групп на этапах хирургической операции (Me [25; 75])

Показатели/этап	1-я группа	2-я группа	3-я группа
BIS-показатель, ед (до индукции анестезии)	99 [98; 99,5] * º	98 [97; 99] * #	98,0 [97; 99] º #
BIS-показатель, ед (начало операции)	38 [36; 42] ** ºº	54 [45; 55] ** #	46 [45; 50,0] ºº #
BIS-показатель, ед (травматичный этап)	40 [38; 42] ** º	60 [54; 68] ** #	60 [56; 66] ºº #
BIS-показатель, ед (удаление воздуховода и пробуждение)	86 [85,5; 88,5]* ºº	88 [87; 90] * ##	78 [76; 80] ## ºº

Примечания: 1 – сравнение групп 1 и 2: * – $p > 0,016$, ** – $p < 0,016$; 2 – сравнение групп 1 и 3: º – $p > 0,016$, ºº – $p < 0,016$; 3 – сравнение групп 2 и 3: # – $p > 0,016$, ## – $p < 0,016$ (U-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Как видно из данных таблицы 1, нами выявлены статистически значимые различия показателя BIS на 2-м и 3-м этапах анестезии в сторону более низких показателей в 1-й группе в сравнении со 2-й и 3-й группами ($p < 0,016$, U-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони), свидетельствующие о большей глубине анестезии у пациентов 1-й группы на фоне синергизма применяемых у них системных опиоидов и ингаляционного анестетика севофлурана, в то время как каудальная блокада, выполняемая у пациентов 2-й и 3-й групп, не требовала избыточного углубления уровня анестезии, обеспечивая адекватное и эффективное обезболивание. На 4-м этапе – удаление воздуховода выявлены статистически значимые различия показателя BIS в сторону более высоких значений в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й группой ($p < 0,016$).

При сравнении временного интервала после окончания хирургической операции и до извлечения воздуховода получены статистически значимые отличия в пользу его сокращения во 2-й и 3-й группах ($p < 0,016$), что свидетельствовало об отсутствии влияния остаточной седации на пробуждение пациентов и проходимость верхних дыхательных путей (ВДП).

Нами проведена сравнительная оценка интраоперационных неблагоприятных событий и осложнений, отмеченных за время проведения исследования. Все неблагоприятные события и осложнения были классифицированы на таковые при обеспечении проходимости ВДП и анестезии в целом. Полученные данные представлены в таблицах 2 и 3.

У пациентов 1-й группы было отмечено 8 неблагоприятных событий и осложнений при обеспечении проходимости ВДП: трудная масочная вентиляция в 3 случаях, которая была устранена введением орофарингеального воздуховода, трудности при визуализации гортани и установке воздуховода в 4 случаях, обструкция ВДП в 2 случаях, потребовавшие повторной попытки интубации с применением стилета и реинтубации, в 2 случаях отмечена гемодинамическая реакция на эндотрахеальную трубку, купированная введением системных опиатов и миорелаксантов.

У пациентов 2-й группы было отмечено 6 неблагоприятных событий при обеспечении проходимости ВДП: в 4 случаях утечка из дыхательного контура ввиду негерметичного прилегания манжеты и в 2 из них – запах севофлурана в операционной. Для устранения этих проблем применялась установка ЛМ большего размера. В 2 случаях наблюдались проблемы с установкой надгортанного воздуховода, потребовавшие второй попытки.

У пациентов 3-й группы всего было отмечено 7 осложнений при обеспечении проходимости ВДП: в 3 случаях отмечались сложности с установкой ЛМ и в 3 случаях – негерметичность дыхательного контура, из которых в 2 – ощущался запах севофлурана, кроме этого в 1 случае при удалении ЛМ наблюдался стридор, купированный санацией ротоглотки.

При анализе неблагоприятных событий и осложнений при обеспечении проходимости ВДП по клиническим группам нами не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$, критерий Пирсона x^2).

Таблица 2 – Неблагоприятные события и осложнения при обеспечении проходимости верхних дыхательных путей у пациентов трех клинических групп

Наименование события и осложнения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Трудная масочная вентиляция, n	3	0	0
Трудности при визуализации гортани и установке воздуховода, n	4	2	3
Обструкция ВДП, n	2	0	1
Утечка из места прилегания манжеты ЛМ (ЭТ) / Запах севофлурана, n	0/0	4/2	3/2
Интраоперационная реакция на эндотрахеальную трубку, n	2	0	0
Всего осложнений и неблагоприятных событий при обеспечении проходимости дыхательных путей, n	8	6	7

* – статистически значимые отличия при $p < 0,05$ (тест-Хи-квадрат)

Таблица 3 – Неблагоприятные события и осложнения при проведении анестезии у пациентов трех клинических групп

Неблагоприятные события и осложнения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Нарушение сердечного ритма (тахи/брадиаритмия), n	8	6	7
Кратковременная интраоперационная гипотензия, n	1	5	7
Послеоперационная тошнота и рвота, n	4	1	4
Всего неблагоприятных событий и осложнений во время анестезии, n	13	12	18

* – статистически значимые отличия при $p < 0,05$ (тест Хи-квадрат)

У пациентов 1-й группы было отмечено 13 неблагоприятных событий и осложнений при проведении анестезии: синусовая брадикардия в ответ на ингаляционную индукцию – в 8 случаях, послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) – в 4 случаях и в 1 случае – кратковременный эпизод интраоперационной гипотензии.

У пациентов 2-й группы было отмечено 12 неблагоприятных событий, связанных с анестезией: в 6 случаях отмечались нарушения ритма сердца, в 1 случае – ПОТР и в 5 случаях – кратковременная интраоперационная гипотензия, вероятно, связанная с применением каудальной блокады и не потребовавшая медикаментозной коррекции.

У пациентов 3-й группы в 18 случаях отмечались осложнения анестезии, представленные в 7 случаях нарушениями ритма в ответ на индукцию анестезии, в 7 случаях – кратковременной гипотензией, ПОТР встречалась не чаще, чем в других клинических группах – в 4 наблюдениях, однако в 2 случаях отмечалась повторная рвота. Все перечисленные осложнения не требовали медикаментозной коррекции.

При анализе неблагоприятных событий и осложнений при проведении анестезии по клиническим группам нами не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$, критерий Пирсона x^2).

Связанного с эпидурально назначенными опиоидами отсроченного угнетения дыхания у пациентов, перенесших хирургическую коррекцию ВПРМПС, не отмечалось. Частота дыхания, оцененная нами

после удаления воздуховода, на спонтанном дыхании составила 24 [22; 28], 24 [20; 26] и 24 [22; 26] в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, а через 12 часов – 22 [20; 24], 22 [19; 24], 22 [19; 23], при этом статистически значимых различий среди пациентов трех изучаемых групп не выявлено (p > 0,016, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони).

Специфическое осложнение в виде незначительного кожного зуда лица и носа встречалось у пациентов 3-й клинической группы не более чем в 20 % случаев, как результат нейроаксиального применения морфина, и не имело клинического значения. Кожный зуд у этих пациентов проходил самостоятельно через 6-12 ч после окончания операции и не требовал каких-либо специфических лечебных мероприятий. Учитывая, что характер оперативных вмешательств предусматривал катетеризацию мочевого пузыря практически у всех пациентов, время задержки мочеиспускания не изучалось.

При сравнительном анализе длительности безболевого периода (от момента завершения операции до первой потребности в дополнительном обезболивании) выявлены статистически значимые различия (p < 0,016) между всеми группами исследования, представленные на рисунке 1.

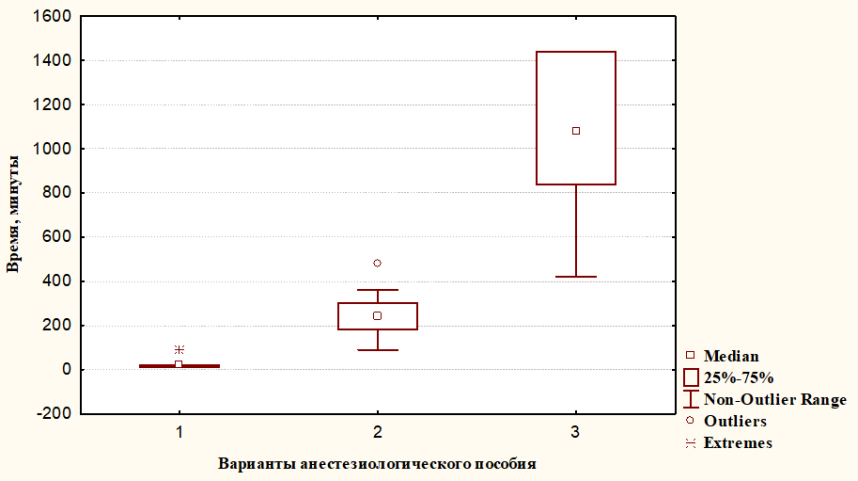


Рисунок 1 – Зависимость длительности послеоперационного безболевого периода от выбора анестезиологического обеспечения у пациентов трех исследуемых групп (Me [25%; 75%])

Наибольшая продолжительность послеоперационного безболевого периода отмечена у пациентов 3-й группы, которая составила 1023 [820; 1320] мин., у пациентов 2-й группы – 240 [120; 300] мин., наименьшая у пациентов 1-й группы – 20 [10; 20] мин.

Для оценки качества обезболивания в раннем послеоперационном периоде нами использовалась поведенческая шкала боли Детской больницы Восточного Онтарио - Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) (1985). Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты оценки качества послеоперационного обезболивания в баллах (CHEOPS) у пациентов трех групп на различных этапах периоперационного наблюдения (Me [25%; 75%])

Этапы послеоперационного периода	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Через 2 часа	8 [6; 10]	4 [4; 4]	4 [4; 4]	< 0,016*
Через 24 часа	6 [5; 6]	4 [4; 5]	4 [4; 6]	< 0,016*

* – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений

Сравнительная оценка качества обезболивания в баллах по шкале CHEOPS выявила статистически значимые различия как через 2 часа, так и через 24 после операции в сторону более низких значений во 2-й и 3-й группах, что может свидетельствовать о более эффективном послеоперационном обезболивании при использова-

нии в качестве анальгетического компонента каудальной блокады.

Для послеоперационного обезболивания в рамках исследования применялся парацетамол в дозе 15 мг/кг внутривенно, в 4 (10,8 %) случаях у пациентов 1-й группы применялся промедол 1% в дозе 0,2 мг/кг внутримышечно. При сравнительной оценке нами выявлены статистически значимые различия в количестве инъекций парацетамола как в первые сутки по медиане 3 [2,8; 3,0], 2 [1,7; 2,2] и 1 [0; 1,0], так и во вторые сутки – 3 [2,0; 3,0], 2 [1,0; 2,0] и 2 [1,5; 2,0] соответственно между 1-й, 2-й и 3-й группами. При сравнительном анализе в динамике выявлены статистически значимые различия между 1-м и 2-м этапом в 1-й и 3-й группе, что свидетельствует о снижении интенсивности болевого синдрома в 1-й группе и отсутствии влияния морфина спинал 0,1 % на задние рога спинного мозга в 3-й группе на вторые сутки раннего послеоперационного периода, что соответствует качественной оценке болевого синдрома по шкале CHEOPS в первые и вторые сутки после оперативного вмешательства.

Моторный блок оценивался по шкале Bromage. Значимых различий в частоте и выраженности развития моторной блокады у пациентов 2-й и 3-й групп выявлено не было (критерий Пирсона x^2, $p > 0,05$), что свидетельствует о минимальном воздействии каудальной блокады на двигательную функцию при адекватном и длительном послеоперационном обезболивании.

При сравнительной оценке стоимости анестезиологического обеспечения при оперативных вмешательствах нами учитывались несколько основных компонентов [9]:

1. Оплата труда врачей-анестезиологов и среднего медицинского персонала.

2. Амортизация наркозно-дыхательного оборудования и средств для мониторинга состояния пациента.

3. Стоимость расходных средств для искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

4. Стоимость лекарственных средств для анестезии.

Учитывая тот факт, что продолжительность операции и анестезии в исследуемых группах статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$), стоимость анестезии по первым двум пунктам также была сравнимой. По 3-й пункту отличия были по стоимости используемого воздуховода: интубационной трубки или ларингеальной маски. По 4 пункту анестезия отличалась применением фентанила, тракриума, закиси азота в 1-й группе, бупивакаина 0,5 %, раствора морфина спинал 0,1 %, иглы для спинальной анестезии, раствора адреналина и натрия хлорида 0,9 % – во 2-й и 3-й группах. Расходы на проведения МСИА, ЛМА + КБ и ЛМА + КБМС в белорусских рублях без учета ингаляционного анестетика севофлурана в ценах на 15.11.2019 г. составили 39 рубля 25 копеек, 35 рублей 80 копеек и 36 рублей соответственно. Значимых различий при этом не выявлено, в связи с чем можно было пренебречь ценой данных лекарственных средств и расходных материалов при дальнейшей сравнительной оценке стоимости анестезии.

Для расчета стоимости используемого севофлурана у пациентов трех клинических групп на этапах анестезии использовались показатели потока свежего газа и концентрации севофлурана. Полученные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели потока свежего газа и концентрации севофлурана на испарителе в клинических группах (M + m)

Показатели/этап	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Продолжительность анестезии, минуты	119 ± 43	120 ± 33	118,5 ± 28
Севофлуран, об% (индукция-анестезии)	7,45 ± 0,28	7,49 ± 0,24	7,5 ± 0,24
Севофлуран, об% (до начала операции)	3,5 ± 0,28	3,6 ± 0,2	3,4 ± 0,24
Севофлуран, об% (травматичный этап)	3,03 ± 0,15*	2,13 ± 0,2	2,0 ± 0,14
ПСГ, л/мин (индукция-анестезии)	4,07 ± 0,15	4,07 ± 0,14	4,06 ± 0,14
ПСГ, л/мин (начало базис анестезии)	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,09	2,0 ± 0,09

Примечания: M – среднее значение; m – стандартное отклонение при сравнении 1-й, 2-й и 3-й групп; * – $p < 0,05$

Расчёт расхода севофлурана за анестезию для каждой группы проводился по формуле: расход севофлурана на этапе индукции анестезии+ расход севофлурана до начала операции + расход севофлурана после начала операции.

Расход севофлурана^{x} индукция анестезии = 3 × ПСГ об.%5/60.

Расход севофлурана^{x} до начала операции = 3 × ПСГ об.%15/60.

Расход севофлурана^{x} после начала операции = 3 × ПСГ об.% ($t_{анестезии}$ – 20) /60.

Примечание: ^{x} – номер группы.

Подставляя соответствующие значения в указанную выше формулу, получаем следующие результаты:

Расход севофлурана^{1} за анестезию (1-я клиническая группа) = 42,7 мл.

Расход севофлурана^{2} за анестезию (2-я клиническая группа) = 34,2 мл (меньше на 20 %).

Расход севофлурана^{3} за анестезию (3-я клиническая группа) = 32,3 мл (меньше на 24,4 %).

Стоимость севофлурана^{1} за анестезию (1-я клиническая группа) = 42,7 мл * 356 рублей 36 копеек/250 мл = 60 рублей 86 копеек.

Стоимость севофлурана^{2} за анестезию (2-я клиническая группа) = 34,2 мл * 356 рублей 36 копеек/250 мл = 48 рублей 75 копеек.

Стоимость севофлурана^{3} за анестезию (3-я клиническая группа) = 32,3 мл * 356 рублей 36 копеек/250 мл = 46 рублей 4 копейки.

Из приведенных выше расчетов следует, что выполнение оперативных вмешательств по коррекции ВПРМПС у детей под ларингеальномасочной анестезией в сочетании с каудальной блокадой с применением адъювантов или без них по отношению к многокомпонентной сбалансированной анестезией с применением системных опиоидов является более выгодным с экономической точки зрения.

Заключение

1. При оценке неблагоприятных событий и осложнений анестезии при коррекции пороков развития нижних отделов мочеполовой системы у детей не выявлено статистически значимых отличий между тремя клиническими группами, что свидетельствует о безопасности для пациентов как многокомпонентной сбалансированной анестезии с ИВЛ, так и сочетанной ларингеальномасочной анестезии с каудальной блокадой раствором местного анестетика с или без адъюванта морфин спинал 0,1 % в дозе 0,02 мг/кг.

2. При анализе времени возникновения, выраженности, длительности безболевого периода и потребности в аналгетиках в раннем послеоперационном периоде выявлены статистически значимые различия в пользу методик ЛМА + КБ и в особенности ЛМА + КБМС, обусловленные максимально длительным послеоперационным обезболиванием.

3. Отмечено существенное снижение расхода ингаляционного анестетика во время анестезии на 20 и 24,4 % у пациентов, перенесших хирургические операции с применением ЛМА + КБ и ЛМА + КБМС соответственно, при этом обеспечивался адекватный уровень глубины анестезии исходя из показателя BIS, что доказывает экономическую выгоду использования каудальной блокады и в особенности применения разработанной авторами методики анестезии при хирургической коррекции врожденных пороков развития нижних отделов мочеполовой системы у детей.

Вывод

Применение ларингеальномасочной анестезии в сочетании с каудальной блокадой комбинацией растворов местного анестетика в пониженной концентрации и адъюванта 0,1% раствора морфина спинал в дозе 0,02 мг/кг при оперативных вмешательствах по коррекции ВПРМПС у детей является безопасной, обладает эффективным и длительным обезболиванием при минимальной глубине анестезии, снижает расход ингаляционных анестетиков и является экономически выгодной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубров ВИ, Бондаренко СГ, Коганцов ИМ. Модифицированная односторонняя лапароскопическая антирефлюксная операция. *Рос Вестник Детской Хирургии, Анестезиологии и Реаниматологии.* 2018;18(2):24-32.
2. Севергина ЛО, Меновщикова ЛБ, Коровин ИА. Современный взгляд на развитие и лечение гипоспадии. *Рос Вестник Детской Хирургии, Анестезиологии и Реаниматологии.* 2016;4(4):50-56.
3. Любошевский РА, Овечкин АМ. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операции высокой травматичности. *Регионарная Анестезия и Лечение Острой Боли.* 2014;(4):5-21
4. O'Leary JD, Warner DO What do recent human studies tell us about the association between anesthesia in young children and neurodevelopmental outcomes? *British Journal of Anesthesia.* 2017;119(3):458-64.
5. Disma N, O'Leary JD, Loepke AW, Brambrink AM, Becke K, Clausen NG, De Graaff JC, Liu F, Hansen TG, McCann ME, Salorio CF, Soriano S, Sun LS, Szmuk P, Warner DO, Vutskits L, Davidson AJ Anesthesia and developing brain: a way forward for laboratory and clinical research. *Pediatric Anesthesia.* 2018;28:758-63.

6. Матинян НВ, Заболоцкий ДВ, Мартынов ЛА, Летягин ИА Каудально-эпидуральная анестезия у детей. *Регионарная Анестезия и Лечение Острой Боли*. 2018;(12)1:55-63.
7. Курек ВВ, Кулагин АЕ Детская анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия. Практическое руководство. Москва, РФ: «Медицинское информационное агентство; 2011. 992 с.
8. Biro P. Calculation of volatile anaesthetics consumption from agent concentration and fresh gas flow. *Acta Anesthesiologyca Scandinavica*. 2014; 58(8):968-72.
9. Сумин СА. Анестезиология и реаниматология. Москва, РФ: МИА, 2009. 1833 с.

REFERENCES

1. Dubrov VI, Bondarenko SG, Kogantsov IM. Modifitsirovannaya odnostoronnyaya laparoskopicheskaya antireflyuksnaya operatsiya. *Ros Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii*. 2018;18(2):24-32. (in Russ.)
2. Severgina LO, Menovshchikova LB, Korovin IA. Sovremennyi vzglyad na razvitie i lechenie gipospadii. *Ros Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii*. 2016;4(4):50-56. (in Russ.)
3. Lyuboshevskii RA, Ovechkin AM. Vozmozhnosti otsenki i korrektsii khirurgicheskogo stress-otveta pri operatsii vysokoi travmatichnosti. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Ostroi Boli*. 2014;(4):5-21. (in Russ.)
4. O'Leary JD, Warner DO What do recent human studies tell us about the association between anesthesia in young children and neurodevelopmental outcomes? *British Journal of Anesthesia*. 2017;119(3):458-64.
5. Disma N, O'Leary JD, Loepke AW, Brambrink AM, Becke K, Clausen NG, De Graaff JC, Liu F, Hansen TG, McCann ME, Salorio CF, Soriano S, Sun LS, Szmuk P, Warner DO, Vutskits L, Davidson AJ Anesthesia and developing brain: a way forward for laboratory and clinical research. *Pediatric Anesthesia*. 2018;28:758-63.
6. Matinyan NV, Zabolotskii DV, Martynov LA, Letyagin IA Kaudal'no-epidural'naya anesteziya u detei. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Ostroi Boli*. 2018;(12)1:55-63. (in Russ.)
7. Kurek VV, Kulagin AE Detskaya anesteziologiya, reanimatologiya i intensivnaya terapiya Prakticheskoe rukovodstvo. M.: OOO Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2011: 992 p. (in Russ.)
8. Biro P. Calculation of volatile anaesthetics consumption from agent concentration and fresh gas flow. *Acta Anesthesiologyca Scandinavica*. 2014; 58(8):968-72.

Поступила 05.03.2020
Received 05.03.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:
Карамышев Андрей Михайлович – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом анестезиологии и реаниматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: karpion@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1472-4061
Илюкевич Георгий Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Анестезиологии и реаниматологии» ГУО Белорусская медицинская академия последипломного образования; https://orcid.org/0000-0002-3474-621X
Лызикова Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом анестезиологии и реаниматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0002-6891-7537

Автор, ответственный за переписку:
Карамышев Андрей Михайлович – e-mail: karpion@mail.ru

Information about authors:
Andrey M. Karamyshev – Assistant lecturer at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery with the course of Anesthesiology and Resuscitation of the EI «Gomel State Medical University», e-mail: karpion@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1472-4061
George V. Ilukevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the SIE «Belarusian Medical Academy for Post-Graduate Education», Minsk, Belarus; https://orcid.org/0000-0002-3474-621X
Tatyana V. Lyzikova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery with the course of Anesthesiology and Resuscitation of the EI "Gomel State Medical University"; https://orcid.org/0000-0002-6891-7537

Corresponding author:
Andrey M. Karamyshev – e-mail: karpion@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 52-56

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 52-56

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© С.С. ПРОКОПОВИЧ[1], И.А. НОВИКОВА[1], А.П. САЛИВОНЧИК[2]

[1]УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить клинико-лабораторные особенности общей вариабельной иммунологической недостаточности (ОВИН) в различных возрастных группах пациентов.

Материалы и методы. Изучены клинико-анамнестические особенности 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 15 до 65 лет (средний возраст 37 ± 12,7 года) с установленным диагнозом ОВИН.

Результаты. Среди наблюдаемых пациентов заболевание манифестировало в зрелом возрасте у 25 человек (69,4 %) – 1-я группа, тогда как у 11 человек (30,5 %) дебют заболевания приходился на детский возраст (от 4 до 17 лет) – 2-я группа. Среди пациентов первой группы наибольшее количество случаев манифестации (10 случаев, 40,0 %) приходилось на возраст 20-30 лет; в детской возрастной группе наибольшее количество случаев (8 случаев, 72,7 %) приходилось на период 13-17 лет. У взрослых пациентов в дебюте заболевания чаще встречались неинфекционные проявления (64,0 %; $x^2 = 15,68$; $p < 0,001$). Инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов и респираторного тракта с одинаковой частотой отмечались в обеих группах. У детей чаще, чем у взрослых (72,7 %; $x^2 = 26,6$; $p < 0,001$) наблюдался дефицит по трем классам иммуноглобулинов (Ig) (IgA, IgM и IgG), тогда как у пациентов с манифестацией ОВИН в зрелом возрасте преимущественно была снижена концентрация IgA и IgG, но при этом степень снижения уровня иммуноглобулинов оказалась более выраженной (72,0 %; $x^2 = 14,47$; $p < 0,001$).

Заключение. Выявлены значимые различия клинико-лабораторных параметров пациентов в зависимости от возраста манифестации ОВИН.

Ключевые слова: *первичный иммунодефицит, общая вариабельная иммунная недостаточность, иммуноглобулин.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Прокопович СС, Новикова ИА, Саливончик АП. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с общей вариабельной иммунологической недостаточностью. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):52-56

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY

© SVETLANA S. PROKOPOVICH[1], IRINA A. NOVIKOVA[1], ANDREY P. SALIVONCHIK[2]

[1]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
[2]Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to identify clinical and laboratory features of common variable immune deficiency (CVID) in different age groups of patients.

Material and methods. The clinical and anamnestic characteristics of 36 patients (16 men and 20 women) aged 15 to 65 (the average age was 37.0±12.7) diagnosed with CVID were studied.

Results. Among the examined patients the disease was manifested at the mature age in 25 people (69.4 %) – the 1st group, while in 11 people (30.5 %) the debut of the disease occurred during childhood (from 4 to 17) – the 2nd group. Among the patients of the first group, the greatest number of cases (10 cases, 40.0 %) was found at the age of 20-30; in the children's age group, the greatest number of cases (8 cases, 72.7%) occurred at the age of 13-17. Non-infectious manifestations were significantly more common in adult patients at the onset of the disease (64 %; $x^2 = 15.68$; $p < 0.001$). Infectious and inflammatory diseases of the ENT organs and respiratory tract were observed with the same frequency in both the groups. Children significantly more often than adults (72.7 %; $x^2 = 26.6$; $p < 0.001$) observed a deficit in the three classes of immunoglobulins (Ig) (IgA, IgM, and IgG), whereas in patients with CVID manifestation in adulthood, the concentrations of IgA and IgG were mainly reduced, and meanwhile the degree of the decrease in the immunoglobulin level was more pronounced (72.0 %; $x^2 = 14.47$; $p < 0.001$).

Conclusion. Significant differences in the clinical and laboratory parameters of CVID manifestation in the patients depending on age have been revealed.

Key words: *primary immunodeficiency, common variable immune deficiency, immunoglobulin.*

FOR CITATION:
Prokopovich SS, Novikova IA, Salivonchik AP. Clinical and laboratory characteristics of patients with common variable immune deficiency. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):52-56. (In Russ.)

Введение

ОВИН – это группа клинически и генетически гетерогенных нарушений, характеризующихся стабильным снижением сывороточного уровня различных классов иммуноглобулинов (Ig) (более 2 стандартных отклонений от медианы), клинически проявляющихся повторными бактериальными инфекциями. ОВИН является одним из наиболее распространенных первичных иммунодефицитов, его частота в популяции колеблется от 1:10 000 до 1:100 000 населения [1, 2].

В основе патогенеза заболевания лежит нарушение антиген-зависимой дифференцировки В-лимфоцитов на этапе переключения классов ИГ и их превращения в плазматические клетки [3, 4]. Результатом вышеописанных изменений является нарушение синтеза антиген-специфических антител. При этом эндогенный В-клеточный дефект, приводящий к нарушениям терминальной дифференцировки, обнаруживается не более чем в 15,0 % случаев. Количество В-лимфоцитов в периферической крови пациентов может быть нормальным (иногда снижено). Описаны нарушения функции макрофагов и Т-лимфоцитов при данном заболевании. В частности, продемонстрировано нарушение экспрессии генов некоторых растворимых и мембраносвязанных молекул (MHC II и III классов, CD40L), участвующих в межклеточных взаимодействиях.

Характерной особенностью ОВИН является возможность манифестации в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц любого пола. Выделяют несколько пиков заболевания: первый – в возрасте от 2 до 10 лет, второй – в возрасте 20-30 лет, третий - в возрасте 50-60 лет [2, 5, 6].

Описаны различные типы наследования заболевания (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное, Х-сцепленное), однако чаще всего (более 70,0 %) встречаются спорадические случаи, в которых наследование не прослеживается.

Клиническая картина ОВИН чрезвычайно разнообразна и неспецифична. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются рецидивирующие бактериальные инфекции респираторного тракта, характеризующиеся тяжелым течением, склонностью к хронизации процесса, устойчивостью к антибактериальной терапии, а также поражения ЖКТ в виде стойкого диарейного синдрома. Основными этиологическими факторами респираторных инфекций являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumonia*, *Mycobacteria*, *Pneumocystis jiroveci*; поражений ЖКТ – *Salmonella*, *Campylobacter*, *Giardia Lamblia*, *Cytomegalovirus*, *Cryptosporidium enteritis*, *Helicobacter pylori*. Отмечается также склонность к аутоиммунным заболеваниям (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения), которые могут быть первыми проявлениями ОВИН. Для заболевания характерна повышенная частота развития лимфом, а также других злокачественных новообразований [4].

Учитывая разнообразие клинических проявлений ОВИН, низкую настороженность и осведомленность врачей различных специальностей, своевременное выявление заболевания представляет значительные сложности. В максимальной степени это касается взрослых пациентов в связи с распространенным заблуждением о том, что генетически детерминированные заболевания всегда дебютируют в детстве. Это обусловливает длительные сроки задержки постановки диагноза у пациентов с ОВИН и отсутствие в связи с этим своевременной заместительной терапии. Кроме того, у пациентов различного возраста имеются свои особенности манифестации и течения заболевания, знание которых может способствовать повышению эффективности диагностики.

Цель работы

Выявить клинико-лабораторные особенности ОВИН в различных возрастных группах пациентов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 15 до 65 лет (средний возраст 37 ± 12,7 года) с установленным диагнозом ОВИН. Критериями постановки диагноза являлись клинико-анамнестические данные и результаты лабораторных исследований: стойкое снижение уровня IgA, IgM, IgG, результаты иммунофенотипирования, отсутствие других причин гипогаммаглобулинемии (ожоговая болезнь, энтеропатия, нефротическая протеинурия, злокачественные новообразования, прием некоторых лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, препаратов для лечения эпилепсии и др.).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ StatSoft «Statistica», 13.0 (Trial-версия). Оценка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения числовых значений результаты исследования представлялись в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а в случаях значений, отличающихся от нормального распределения – медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1; Q_3). Различия частот встречаемости признаков оценивались с помощью критерия x^2 в таблицах сопряженности 2 × 2. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [7].

Результаты и обсуждение

Среди наблюдаемых пациентов у 25 человек (69,4 %) (1-я группа) заболевание манифестировало в зрелом возрасте, тогда как у 11 человек (30,5 %) (2-я группа) дебют заболевания наблюдался в детстве (от 4 до 17 лет). Среди пациентов 1-й группы наибольшее количество случаев манифестации (10 случаев, 40,0 %) приходилось на возраст 20-30 лет, что соответствует мировым данным [5]. В то же время у 4 человек (16,0 %) ОВИН манифестировал, когда им было более 50 лет – 53-64 года. В настоящее время имеются сообщения о возможном дополнительном пике ОВИН, который приходится именно на возраст 50-60 лет [6]. Заболевание отмечалось с одинаковой частотой у лиц любого пола. В детской возрастной группе наибольшее количество случаев (8 случаев, 72,7 %) приходилось на период 13-17 лет. Однако следует отметить, что при тщательном сборе анамнеза у всех пациентов вне зависимости от сроков манифестации ОВИН отмечалась склонность к частым простудным заболеваниям в раннем детском возрасте. В дальнейшем клинические проявления у пациентов 1-й группы становились менее выраженными (не вызывали жалоб пациента) или исчезали вовсе, однако в более старшем возрасте манифестировали вновь.

Известно, что клинические проявления ОВИН чрезвычайно многообразны и включают рекуррентные инфекции ЛОР-органов, респираторного тракта, поражения ЖКТ в виде стойкого диарейного синдрома, лимфоаденопатию, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования [3, 4, 8].

У наблюдаемых нами пациентов наиболее часто первыми проявлениями ОВИН были рецидивирующие инфекции ЛОР-органов, прежде всего, риносинуситы: в 1-й группе они наблюдались в 19 случаях (76,0 %), во 2-й группе – в 8 случаях (72,7 %).

В группах наблюдения в 32 случаях (94,1 %) отмечалась политопность поражения: наиболее часто выявлялись сочетанные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (26 случаев, 72,2 %); респираторных инфекций и поражений кожи в виде распространенного дерматита (15 случаев, 41,7 %), а также сочетание инфекционного синдрома с синдромом мальабсорбции (12 пациентов, 33,3 %), аутоиммунной патологией (9 случаев, 25,0 %), лимфоаденопатией – 6 (16,7 %). В целом неинфекционные проявления ОВИН отмечались у 16 пациентов (64 %) 1-й группы и 4 пациентов (36,3 %) 2-й группы (различия значимы, $x^2 = 15,68$; $p < 0,001$). У всех пациентов из детской группы с неинфекционными проявлениями отмечалась лимфоаденопатия.

Причины обращения к специалисту-иммунологу у пациентов были разнообразны: в детском возрасте преобладали часто рецидивирующие острые респираторные заболевания с длительным субфебрилитетом (7 случаев, 63,6 %); в группе взрослых пациентов – необычайно тяжелое течение пневмонии, протекающей с осложнениями и резистентной к традиционной терапии (14 случаев, 56,0 %). В 6 случаях (по 3 в каждой группе) пациенты впервые обратились к иммунологу по поводу аутоиммунного заболевания.

Одним из показателей эффективности клинико-иммунологического обследования является срок постановки диагноза первичного иммунодефицита, который колеблется в широких пределах в разных странах и существенно зависит от характера патологического процесса. В среднем в европейских странах срок постановки диагноза ПИД занимает 1 год [2]. В наблюдаемой нами группе пациентов от момента явной манифестации заболевания до установления диагноза ОВИН проходило в среднем 1,0 (0; 4,0) года в детской возрастной группе и 2,0 (1,0; 6,0) – у взрослых.

Известно, что ведущим лабораторным критерием для установления диагноза ОВИН является значительное снижение содержания двух и более классов иммуноглобулинов в крови (суммарная концентрация менее 3 г/л) [1, 4, 7]. У наблюдаемых нами пациентов обнаруживалось снижение концентрации IgA и IgG в 16 случаях (44,4 %), а у 20 пациентов (55,5 %) отмечался дефицит всех основных классов им-

муноглобулинов – IgA, IgM и IgG. При этом следует отметить, что дефицит двух классов иммуноглобулинов наиболее часто встречался в 1-й группе (16 случаев, 64,0 %), тогда как во 2-й группе с дебютом в детском возрасте чаще (8 случаев, 72,7%) (различия значимы, $x^2 = 26,6$; $p < 0,001$) регистрировалось снижение трех классов Ig. Степень снижения уровня Ig варьировала в значительных пределах. Согласно существующим критериям, диагноз ОВИН правомочен при стойком снижении суммарной концентрации Ig по крайней мере на 2 SD ниже среднего значения для данного возраста при исключении других причин гипогаммаглобулинемии [9, 10]. У находящихся под наблюдением пациентов такие значения Ig имелись в 23 случаях (63,9 %), в 3 случаях определялись экстремально низкие цифры Ig. Суммарная концентрация Ig менее 3 г/л в детской группе выявлена в 5 случаях (45,0 %), тогда как во взрослой группе таких случаев было 18 (72,0 %) (различия значимы, $x^2 = 14,47$; $p<0,001$). Считается, что клинические проявления ОВИН обусловлены дефицитом продукции антител, однако значимой корреляции между частотой и тяжестью инфекционно-воспалительных заболеваний и сывороточной концентрацией Ig нами выявлено не было.

Заключение

Проведенные исследования показали различия клинико-лабораторных параметров пациентов в зависимости от возраста манифестации ОВИН. У взрослых пациентов в дебюте заболевания чаще встречались неинфекционные проявления (64,0 %; $x^2 = 15,68$; $p < 0,001$). У всех пациентов из детской группы с неинфекционными проявлениями отмечалась лимфоаденопатия. Инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов и респираторного тракта с одинаковой частотой отмечались в обеих группах. У детей чаще, чем у взрослых (72,7 %; $x^2 = 26,6$; $p < 0,001$) наблюдался дефицит по трем классам Ig (IgA, IgM и IgG), тогда как у пациентов с манифестацией ОВИН в зрелом возрасте преимущественно была снижена концентрация IgA и IgG, но при этом степень снижения уровня Ig оказалась более выраженной (72,0 %; $x^2 = 14,47$; $p < 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов НИ, Ильина РМ. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Москва, РФ: ГЭОТАР Медиа; 2009. 656 с. ISBN 978-5-9704-0903-9.
2. King J, Hammastrom L. Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(1):56-66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x
3. Aggarwal V, Banday AZ, Jindal AK, Das J, Rawat A. Recent advances in elucidating the genetics of common variable immunodeficiency. *Genes & Diseases*. 2019;6(4). doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.002
4. Cunningham-Rundles C. Common Variable Immune Deficiency: Dissection of the Variable. *Immunol Rev*. 2019;287(1):145-161. doi: 10.1111/imr.12728
5. Kozlov AV, Bykova TA, Borovkova A S, Averjanova MYu, Ovechkina VN, Morozova EV, Zubarovskaya LS, Mamaev NN, Afanasyev BV. Common variable immunodeficiency in a child. A case report. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2017;6(4(21)):60-64. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-60-66
6. Bergbreiter A, Salzer U. Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(2):167-180. doi: 10.1586/1744666X.5.2.167
7. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. Москва, РФ: Медиа Сфера; 2002. 512 с. ISBN 5-89084-013-4
8. Resnick ES, Moshier EL, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650-57. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945
9. Ameratunga R, Storey P, Barker R, Jordan A, Koopmans W, Woon ST. Application of diagnostic and treatment criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(3):257-66. doi: 10.1586/1744666X.2016.1126509
10. Tam J, Rautes J. Common Variable Immunodeficiency. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2013;27(4):260-65. doi:10.2500/ajra.2013.27.3899

REFERENCES

1. Khaitov NI, Il'ina RM. Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo. Moskva, RF: GEOTAR Media; 2009. 656 p. (in Russ.) ISBN 978-5-9704-0903-9
2. King J, Hammastrom L. Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *Journal of Clinical Immunology*.2018;38(1):56-66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x
3. Aggarwal V, Banday AZ, Jindal AK, Das J, Rawat A. Recent advances in elucidating the genetics of common variable immunodeficiency. *Genes & Diseases*. 2019;6(4). doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.002
4. Cunningham-Rundles C. Common Variable Immune Deficiency: Dissection of the Variable. *Immunol Rev*. 2019;287(1):145-61. doi: 10.1111/imr.12728
5. Kozlov AV, Bykova TA, Borovkova A S, Averjanova MYu, Ovechkina VN, Morozova EV, Zubarovskaya LS, Mamaev NN, Afanasyev BV. Common variable immunodeficiency in a child. A case report. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2017;6(4(21)):60-64. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-60-66
6. Bergbreiter A, Salzer U. Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(2):167-180. doi: 10.1586/1744666X.5.2.167
7. Rebrova OYu. Statisticheskiy analis meditsinskikh dannykh. Prime-nenie prikladnykh programm Statistica. Moskva, RF: Media Sfera; 2002. 512 p. ISBN 5-89084-013-4, OCR. (in Russ.)

8. Resnick ES, Moshier EL, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012; 119(7):1650-57. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945
9. Ameratunga R, Storey P, Barker R, Jordan A, Koopmans W, Woon ST. Application of diagnostic and treatment criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12(3):257-66. doi: 10.1586/1744666X.2016. 1126509
10. Tam J, Rautes J. Common Variable Immunodeficiency. American *Journal of Rhinology & Allergy.* 2013;27(4):260-65. doi:10.2500/ajra.2013.27.3899.

Поступила 14.02.2020
Received 14.02.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Прокопович Светлана Сергеевна – ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail – clinlab@gsmu.by; https://orcid.org/0000-0003-3329-911X

Новикова Ирина Александровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/ 0000-0003-2250-8318

Саливончик Андрей Павлович – к.б.н., заведующий отделением Иммунопатологии и Аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический Центр Радиационной Медицины и Экологии Человека», доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/ 0000-0002-9824-1624

Автор, ответственный за переписку:

Прокопович Светлана Сергеевна – e-mail – clinlab@gsmu.by

Information about authors:

Svetlana S. Prokopovich – Assistant professor at the Department of Clinical laboratory diagnostics, allergology and immunology, EI «Gomel State Medical University»; e-mail – clinlab@gsmu.by; https://orcid.org/0000-0003-3329-911X

Irina A. Novikova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical laboratory diagnostics, allergology and immunology, EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/ 0000-0003-2250-8318

Andrey P. Salivonchik – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Immunopathology and Allergology of the state institution «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Associate professor of the Department of Clinical laboratory diagnostics, allergology and immunology, EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/ 0000-0002-9824-1624

Corresponding author:

Svetlana S. Prokopovich – e-mail - clinlab@gsmu.by

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 57-63

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 57-63

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

© **Л.А. ПОРОШИНА[1], А.М. ЮРКОВСКИЙ[1], Н.Ф. БАКАЛЕЦ[2]**

[1]УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить параметры эхокардиографии, структуру патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией.

Материалы и методы. У 74 пациентов с ограниченной склеродермией было проведено изучение данных эхокардиографии, изучена патология сердечно-сосудистой системы.

Результаты. У 37,5 % пациентов с ограниченной склеродермией была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, у 10,8 % – дилатация левого предсердия, у 21,62 % – патологическая регургитация на аортальном клапане. У 86,5 % пациентов ограниченная склеродермия сочеталась с артериальной гипертензией.

Заключение. У пациентов с ограниченной склеродермией часто определялась такая коморбидная патология, как артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция левого желудочка, дилатация левого предсердия.

Ключевые слова: *эхокардиография, диастолическая дисфункция левого желудочка, дилатация левого предсердия, аортальная регургитация.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Порошина ЛА, Юрковский АМ, Бакалец НФ. Коморбидная патология сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):57-63

COMORBID PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS SUFFERING FROM MORPHEA

© **LARISA A. POROSHINA[1], ALEXEI M. YURKOVSKIY[1], NATALYA F. BAKALETS[2]**

[1]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
[2]Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to assess the parameters of echocardiography, structure of cardiovascular pathology in patients suffering from morphea.

Material and methods. The echocardiographic data and cardiovascular pathology were studied in 74 patients with morphea.

Results. Diastolic dysfunction of the left ventricle was revealed in 37.5 % of the morphea patients, dilatation of the left atrium was found in 10.8% of the patients, pathological regurgitation on the aortic valve – in 21.62 %. 86.5 % of the patients had morphea combined with arterial hypertension.

Conclusion*:* Such comorbid pathologies as arterial hypertension, dilatation of the left atrium, pathological regurgitation on the aortic valve and left ventricular diastolic dysfunction are common for patients with morphea.

Key words: *echocardiography, left ventricular diastolic dysfunction, dilation of the left atrium, aortic regurgitation.*

FOR CITATION:
Poroshina LA, Yurkovskiy AM, Bakalets NF. Comorbid pathology of the cardiovascular system in patients suffering from morphea. *Problems of Health and Ecology=Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):57-63. (In Russ.)

Введение

Ограниченная склеродермия представляет собой хроническое заболевание соединительной ткани и проявляется локализованными очагами хронического воспаления, фиброзно-атрофического поражения кожи и реже – слизистых оболочек. Однако недавние исследования показывают, что локализованная форма может также поражать внутренние органы [1]. В литературных источниках имеются немногочисленные данные о коморбидных заболеваниях у пациентов с ограниченной склеродермией. Отмечено, что, как минимум, около 25 % пациентов с ограниченной склеродермией имеют хотя бы одно внекожное проявление и менее чем у 4 % пациентов развивается более двух внекожных проявлений склеродермии [2]. У паци-

ентов с этой патологией отмечается более высокая частота возникновения аутоиммунных заболеваний и более высокий уровень аутоантител по сравнению с контрольной группой. Так, описаны ассоциации ограниченной склеродермии и первичного билиарного цирроза [3], анкилозирующего спондилоартрита [4], инсулинозависимого сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса и язвенного колита [5], саркоидоза [6]. Имеются немногочисленные исследования, в которых описаны случаи сочетания ограниченной склеродермии с патологией щитовидной железы [7]. Сопутствующими кожными заболеваниями при ограниченной склеродермии наиболее часто являются очаговая алопеция, витилиго, дистрофия ногтей и ихтиоз [2].

Имеются немногочисленные и противоречивые данные о характере патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ограниченной склеродермией. Некоторые авторы отмечают, что у пациентов с этой патологией наблюдается атерогенный профиль липидов, субклинический атеросклероз и повышенный риск сердечно-сосудистых событий, а также более высокая встречаемость метаболического синдрома относительно общей популяции [8]. Отмечено, что субклинический атеросклероз при системной склеродермии встречается также часто, как и при ревматоидном артрите, для которого имеются доказательства более раннего развития атеросклероза. Ученые Гонконга предполагают, что системный склероз является независимым фактором риска коронарной кальцификации и коронарного атеросклероза в дополнение к обычным факторам риска, таким как возраст и гипертония [9]. Более того, длительность заболевания, в дополнение к возрасту и уровню холестерина липопротеинов низкой плотности, может выступать в качестве независимого детерминанта для более тяжелой коронарной кальцификации [10].

Отмечено, что в патогенезе ограниченной склеродермии важную роль играют активация иммунной системы и воспаление [11]. Современная теория прогрессирования хронической сердечной недостаточности также базируется на процессах активации иммунной системы и системном воспалении как маркерах высокого кардиоваскулярного риска и неблагоприятного прогноза [12]. Преимущественное нарушение диастолической функции сердца при сохранённой на ранних стадиях развития заболевания систолической функции свойственно синдрому рестриктивной кардиомиопатии, наблюдающемуся при системной склеродермии [13]. Диастолическая дисфункция левого желудочка более распространена у пациентов с системным склерозом, относительно популяции, особенно в пожилом возрасте [14].

Таким образом, в литературных источниках имеются немногочисленные данные о поражении сердечно-сосудистой системы у пациентов со склеродермией. Чаще они касаются системной склеродермии. К сожалению, литературные данные о коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы, функциональном состоянии и анатомических особенностях сердца при ограниченной склеродермии в доступных нам литературных публикациях отсутствуют. Дальнейшее изучение данной проблемы поможет раскрыть звенья патогенеза очаговой склеродермии и разработать новые подходы к лечению и профилактике.

Цель исследования

Изучить структуру патологии сердечно-сосудистой системы, параметры эхокардиографии у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией.

Материалы и методы

Обследовано 74 пациента с ограниченной склеродермией: 72 женщины и двое мужчин. Средний возраст пациентов составил 58,38 ± 11,3 года. Критериями включения в группу исследования были наличие у пациентов ограниченной склеродермии, возраст более 18 лет, добровольное согласие пациента на участие в проводимых исследованиях. Критериями исключения из группы были детский возраст, беременность, наличие сопутствующей патологии в виде онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, отказ пациента от участия в исследовании.

Группу контроля составили 35 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследуемых, без ограниченной склеродермии.

У всех пациентов оценивалось наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы на основе изучения медицинской документации пациентов и результатов консультации врача-терапевта.

Всем пациентам была проведена эхокардиография (использовался ультразвуковой сканер Mindray DC-7 и датчики с диапазоном частот 3,5-5 МГц). Определялись следующие параметры: диаметр аорты на уровне аортального клапана, передне-

задний размер левого предсердия, конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), показатели ЛЖ в М-режиме (конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ)), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, толщина задней стенки (ЗС) в диастолу, передне-задний размер правого желудочка (ПЖ), диаметр ствола легочной артерии, наличие и выраженность регургитации на клапанах. Для анализа диастолической функции ЛЖ исследовали трансмитральный кровоток в режиме импульсной допплерэхокардиографии. Рассчитывали общепринятые показатели диастолического наполнения левого желудочка: максимальную скорость в период раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их соотношение (Е/А), время изоволюметрического расслабления левого желудочка (ВИР).

Статистический анализ проводился при помощи пакета прикладного программного обеспечения StatSoft «Statistica», 10.0 (USA). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае распределения количественных показателей, отличавшихся от нормального, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей: Me (25%-75%), при нормальном распределении признаков в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического (M ± SD). Для оценки силы взаимосвязи морфометрических параметров ЗДКПС использовался метод Спирмена (R). Для сравнения показателей опытной группы и группы контроля использовались Т-критерий и критерий x^2 с поправкой Йейтса.

Результаты и обсуждения

Среди пациентов с ограниченной склеродермией преобладали лица женского пола.

У 64 пациентов (86,5 %) была артериальная гипертензия: у 16 – первой степени, у 44 пациентов – второй, у 4 пациентов – третьей степени. Острое нарушение мозгового кровообращения было в анамнезе у 7 % пациентов с очаговой склеродермией. 44,6 % пациентам был выставлен сопутствующий диагноз: «Ишемическая болезнь сердца». У 3 пациентов имелся постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий наблюдалась у 4 человек, застойная недостаточность кровообращения IIа стадии по Василенко-Стражеско имела место у 7 пациентов. Хронической ревматической болезнью сердца страдали 4 пациента группы исследования.

Таблица 1 – Характеристика показателей эхокардиографии основной и контрольной групп

Показатель	Группа исследования	Группа контроля	Норма [15]	Уровень значимости, p
Аорта: диаметр на уровне АоК, мм	29,39 ± 4,14	28,46 ± 2,89	18-30	0, 3
ЛП: передне-задний размер, мм*	34,69 ± 4,49	31,95 ± 3,16	18-39	0,005
ЛЖ: конечно-диастолический размер, мм	49,86 ± 4,46	48,93 ± 3,20	37-56	0,5
ЛЖ: конечно-систолический размер, мм	31,26 ± 4,84	30,14 ± 3,42	27-37	0,36
Показатели ЛЖ в М-режиме: КДО, мл	118,81 ± 26,19	113,97 ± 17,17	96-157	0,6
Показатели ЛЖ в М-режиме: КСО, мл	40,82 ± 13,86	35,23 ± 8,83	18-65	0,18
Показатели ЛЖ в М-режиме: ФВ, %*	66,54 ± 6,44	70,04 ± 6,16	45-90	0,02
Толщина МЖП (д), мм	9,20 ± 1,76	8,53 ± 1,55	6-12	0,18
Толщина ЗС (д), мм	8,32 ± 1,55	7,76 ± 1,23	6-12	0,2
ПЖ: передне-задний размер, мм	25,54 ± 2,55	24,67 ± 3,30	9-26	0,4
Легочная артерия: диаметр ствола, мм	23,37 ± 2,34	23,56 ± 2,24	15-25	0,5
Е/А*	1,02 ± 0,25	1,13 ± 0,17	1,1 ± 0,3	0,01
ВИР, мс	92,19 ± 18,09	86,91 ± 15,25	90 ± 17	0,63
Диастолическая дисфункция, %*	37,5	14,29		0,026
Патологическая регургитация на клапанах, %	40,50	42,86		0,98
Патологическая регургитация на аортальном клапане, %*	**21,62**	**2,86**		**0,026**

* – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Параметры эхокардиографии у большинства пациентов находились в пределах нормы. Диаметр аорты на уровне аортального клапана соответствовал нормальным

значениям у всех пациентов и его среднее значение составило 29,4 ± 4,1 мм у пациентов с ограниченной склеродермией и 28,5 ± 2,9 мм – у пациентов группы контроля. Значения передне-заднего размера левого предсердия были больше у пациентов опытной группы (рисунок 1): 34,7 ± 4,5 мм против 32,0 ± 3,2 мм у пациентов группы контроля (p = 0,005), при этом у 8 пациентов с ограниченной склеродермией имела место дилатация левого предсердия (размеры 40 мм и более).

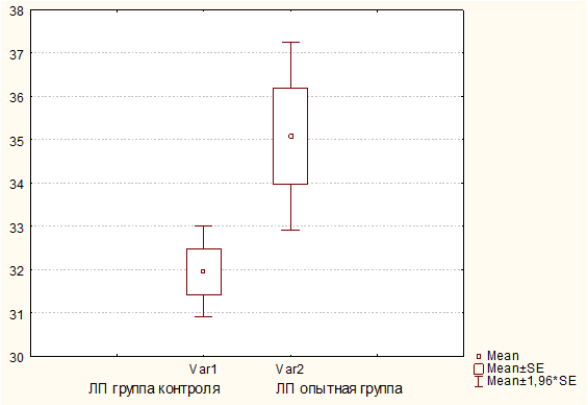


Рисунок 1 – Сопоставление значений передне-заднего размера левого предсердия у пациентов группы контроля (Var 1) и пациентов опытной группы (Var 2)

У всех пациентов группы контроля параметры левого предсердия не выходили за пределы нормы (то есть были менее 40 мм). Не выявлено статистически значимых различий в показателях конечно-диастолического размера левого желудочка, который был 49,9 ± 4,5 мм у пациентов с ограниченной склеродермией и 48,9 ± 3,20 мм – у пациентов группы контроля, и конечно-систолического размера левого желудочка (31,3 ± 4,8 мм – у пациентов опытной группы и 30,1 ± 3,4 мм – в группе контроля). Конечно-диастолический объем составлял 118,8 ± 26,2 мл у пациентов опытной группы и 114,0 ± 17,2 мл – в группе контроля, у 15 пациентов группы исследования и 2 пациентов группы контроля этот показатель превышал норму (то есть более 140 мл), конечно-систолический объем левого желудочка составил 40,8 ± 13,9 мм в группе исследования и 35,2 ± 8,8 мл – в контрольной группе.

Фракция выброса была в пределах нормы как у пациентов со склеродермией, так и в контрольной группе и соответственно составила 66,5 ± 6,4 %и 70,0 ± 6,2 %, при этом была больше в контрольной группе (p = 0,008). В обеих группах одинаково часто встречалась гипертрофия левого желудочка. Так, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки в диастолу статистически не отличались у пациентов двух групп (9,2 ± 1,8 мм и 8,5 ± 1,5 мм соответственно – группа исследования, 8,3 ± 1,6 мм и 7,8 ± 1,2 мм соответственно – группа контроля (p > 0,05 в обоих случаях). Гипертрофия левого желудочка была диагностирована у 16 пациентов опытной группы и 7 пациентов группы контроля (x^2 с поправкой Йейтса, p = 0,95). Передне-задний размер правого желудочка составил 25,5 ± 2,6 мм у пациентов опытной группы и 24,7 ± 3,3 мм – в группе контроля. Диаметр ствола легочной артерии составил 23,4 ± 2,3 мм у пациентов со склеродермией и 23,6 ± 2,2мм – в контрольной группе. Статистически значимых различий между параметрами передне-заднего размера правого желудочка и диаметра ствола легочной артерии выявлено не было.

Патологическая регургитация на клапанах была выявлена у 40,5 % пациентов со склеродермией и 42,9 % пациентов контрольной группы (x^2 с поправкой Йейтса, p = 0,98).

Аортальная регургитация выявлена у 16 пациентов, страдающих ограниченной склеродермией: первой степени – у 13 пациентов, второй - у 3; в контрольной группе аортальная регургитация первой степени выявлялась у 1 пациента (x^2 с поправкой Йейтса, p = 0,026). У 8 пациентов опытной группы и 4 пациентов контрольной группы на митральном клапане определялась регургитация второй степени. На трикуспидальном клапане регургитация второй степени отмечалась у 29,7 % пациентов группы исследования и у 40,0 % в группе контроля (x^2 с поправкой Йейтса, p = 0,3). Регургитация на клапане легочной артерии второй степени определялась у 3

пациентов с ограниченной склеродермией, в контрольной группе не определялась (x^2 с поправкой Йейтса, p = 0,56). Полученные результаты дают основания предполагать наличие у пациентов опытной группы и группы контроля склеротических изменений в клапанном аппарате. Выявлены статистически значимые различия в поражении аортального клапана у пациентов опытной и контрольной групп с преобладанием недостаточности аортального клапана в группе пациентов со склеродермией. Причем во всех случаях недостаточность аортального клапана не была связана с расширением восходящего отдела аорты, что указывает на поражение самих створок. Последнее вполне ожидаемо, поскольку при ограниченной склеродермии процессы фиброзирования могут затрагивать в том числе и клапанный аппарат сердца.

При анализе характера трансмитрального кровотока в диастолу в режиме импульсной допплерэхокардиографии диастолическая дисфункция первой степени была диагностирована у 37,5 % пациентов со склеродермией и у 14,3 % пациентов группы контроля и статистически значимо превалировала у пациентов группы исследования (x^2 с поправкой Йейтса, p = 0.026). При определении максимальной скорости раннего диастолического потока (E), максимальной скорости предсердного потока (A) и соотношения E/A выявлены статистически значимые отличия в соотношении E/A для групп исследования и контроля (рисунок 2): соотношение E/A у пациентов опытной группы было 1,0 ± 0,3 против 1,1 ± 0,2 в группе контроля (p = 0,01).

При этом время изометрического расслабления левого желудочка имело тенденцию к большим значениям у пациентов опытной группы в сравнении с пациентами группы контроля, однако эти различия в данной выборке не были статистически значимыми (p = 0,06). Наглядно это представлено на рисунке 3.

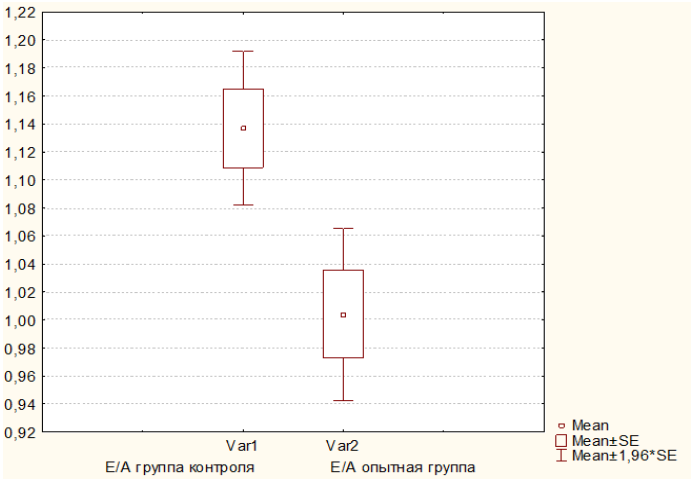


Рисунок 2 – Сопоставление значений соотношения E/A у пациентов группы контроля (Var 1) и пациентов опытной группы (Var 2)

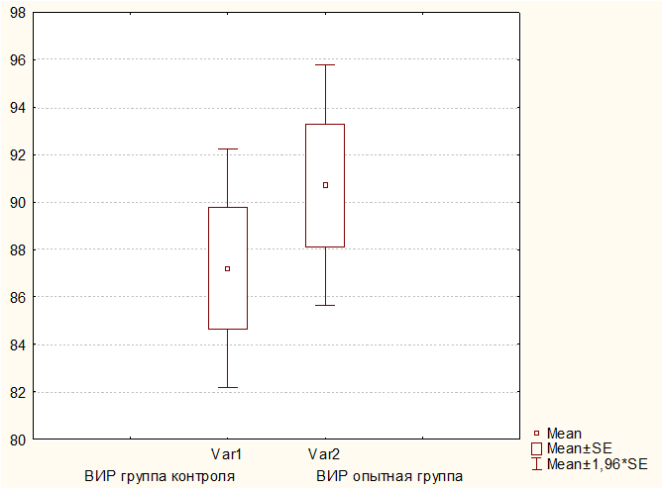


Рисунок 3 – Сопоставление значений ВИР левого желудочка у пациентов группы контроля (Var 1) и пациентов опытной группы (Var 2)

Частое сочетание диастолической дисфункции и ограниченной склеродермии может говорить о субклиническом склерозе миокарда, к которому приводит увеличение количества коллагена 1-го типа, рост жесткости коллагена, снижение синтеза эластина.

Заключение

Таким образом, пациенты с ограниченной склеродермией имели следующую структуру коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы: 86,5 % пациентов страдали артериальной гипертензией, 44,6 % пациентов – ишемической болезнью сердца, 40,5 % – недостаточностью клапанов сердца, 5,4 % – хронической ревматической болезнью сердца. У 37,5 % выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, у 10,8 % – дилатация левого предсердия. Важным результатом исследования явилось достоверно более частое (21,6 %) развитие у пациентов с ограниченной склеродермией недостаточности аортального клапана, что дает основание говорить о возможности поражения клапанного аппарата при этом заболевании вследствие склеротической дегенерации.

Общими патогенетическими звеньями артериальной гипертензии, диастолической дисфункции левого желудочка и ограниченной склеродермии являются дисфункция эндотелия и другие нарушения микроциркуляции; гиперактивация провоспалительных цитокинов и хроническое воспаление; окислительный стресс; стимуляция образования внеклеточного, связанного с увеличением коллагена 1-го типа, уменьшением эластина, ростом жесткости коллагена. Учитывая полученные результаты: частое сочетание ограниченной склеродермии с субклиническими поражениями аортального клапана, признаками сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, артериальной гипертензией, можно сделать вывод о том, что у пациентов с этой патологией более выражено прогрессирование сердечно-сосудистого континуума. Вероятно, такие метаболические нарушения, как дислипидемия и нарушения углеводного обмена, центральное ожирение, которые лежат в основе развития артериальной гипертензии и ее осложнений, могут быть факторами риска развития и ограниченной склеродермии. Ранняя диагностика сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений у пациентов с ограниченной склеродермией и адекватное лечение будут способствовать не только улучшению прогноза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, но и повысят эффективность лечения ограниченной склеродермии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):62-73. DOI: 10.1590/abd 1806-4841.20152890
2. Shelley E. Additional Symptoms Associated with Morphea. [Электронный ресурс]. International Scleroderma Network (ISN) 2002 [дата обращения: 2019 Апрель 12]. https://sclero.org/scleroderma/types/localized/morphea/associated.html/
3. Bali G, Szilvási A, Inotai D, Varga A, Sárdy M, Kárpáti S, Medvecz M, Szegedi A, Hidvégi B. Komorbidität von lokalisierter Sklerodermie und primär biliärer Cholangitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(11):1323-28. DOI: 10.1111/ddg.13693
4. Gümüşsu K, Rezvani A, Özlem SU, Özaras N, Güler M. Case Report: Coexistence of ankylosing spondylitis with morphea. *Archives of Rheumatology.* 2014; 29: 143-46. DOI:10.5606/archrheumatol. 2014.3919
5. Wielosz E, Kurowska M, Suszek D, Majdan M. Coexistence of diabetes mellitus type 1 with difuse systemic sclerosis – case report and literature review. *Reumatologia.* 2017; 55(2): 104-7. DOI: 10.5114/reum.2017.67607.
6. Serpil T, Sevil A, Hande EÖZ, Nilüfer VB. The Comorbidity of Morphea, Raynaud's Phenomenon and Sarcoidosis: Case Repor. *Turkiye Klinikleri Dermatoloji.* 2014;24(3):106-109. DOI: 10.5336/dermato.2014-40406
7. Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Synakiewicz J, Gurgu E, Molińska-Glura M, Ruchała M, Żaba R, Adamsk Z. Morphea and antithyroid antibodies. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(5): 470-73. DOI: 10.5114/ada.2018.75839
8. Peralta-Amaro AL, Cruz-Domínguez MP, Olvera-Acevedo A, Vera-Lastra OL Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in system sclerosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;3(4):476-83.
9. Mok MY, Lau CS, Hin Chiu SS, Kwan Tso AW, Lo Y, Chun Law LS, Mak KF, Wong WS, Khong PL, Ling Lam KS. Systemic Sclerosis is an Independent Risk Factor of Increased Coronary Artery Calcium Deposition. [Электронный ресурс]. *Arthritis & Rheumatism; Published Online*: April 28, 2011. [дата обращения: 2019 Апрель 12]. http://onlinelibrary.wiley.com. DOI/10.1002/art.30283/abstract
10. Oreska S, Tomcik M. Atherosclerosis and Cardiovascular Risk in Systemic Sclerosis. [Электронный ресурс]. Open access peer-reviewed chapter. 2016. [дата обращения: 2019 Апрель 15]. https://www.intechopen.com/books/systemic-sclerosis/ atherosclerosis-and-cardiovascular-risk-in-systemic-sclerosis
11. Панкратов ОВ, Порошина ЛА. Ограниченная склеродермия: этиопатогенез, клиническая картина, диагностика, лечение. *Здравоохранение.* 2019;6:28-38.
12. Кочуева МН, Павлова ГБ, Павлов СБ. Взаимосвязь показателей диастолической функции левого желудочка сердца и концентраций цитокинов в сыворотке крови у больных системной склеродермией. *Вісник Сумського Державного Університету. Серія Медицина.* 2005;3(75):190-3.
13. Козлова ЛК, Тамгина ТФ, Нуждина ТВ, Антоненко ТВ, Алехина ЕМ. Функциональная оценка состоя-

ния сердца по данным эхокардиографии и состояния липидного обмена у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой. *Терапевтический Архив*. 2001;73(5):33-6.
14. Vemulapalli S, Cohen L, Hsu V. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(4):281-287. DOI: 10.1080/03009742. 2016.1206963
15. Вилкенсхоф У, Крук И. Справочник по эхокардиографии: пер с немецкого. Москва, РФ: Мед. лит; 2009. 240 с.

REFERENCES

1. Careta M.F, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. An Bras Dermatol. 2015; 90(1): 62-73. doi: 10.1590/ abd1806-4841.20152890
2. Ensz Shelley. Additional Symptoms Associated with Morphea. [Electronic resource]. International Scleroderma Network (ISN) 2002 [Date of appeal: 2019 April 12]. https://sclero.org/scleroderma/types/ localized/morphea/associated.html/
3. Bali G, Szilvási A, Inotai D, Varga A, Sárdy M, Kárpáti S, Medvecz M, Szegedi A, Hidvégi B. Komorbidität von lokalisierter Sklerodermie und primär biliärer Cholangitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(11):1323-28.
4. Gümüşsu K, Rezvani A, Özlem SU, Özaras N, Güler M. Case Report: Coexistence of ankylosing spondylitis with morphea. *Archives of Rheumatology*. 2014;29:143-46. doi: 10.5606/archrheumatol. 2014.3919
5. Wielosz E, Kurowska M, Suszek D, Majdan M. Coexistence of diabetes mellitus type 1 with difuse systemic sclerosis – case report and literature review. *Reumatologia*. 2017;55(2):104-107 doi: 10.5114/reum.2017.67607
6. Serpil T, Sevil A, Hande Ece ÖZ, Nilüfer Vedin B. The Comorbidity of Morphea, Raynaud's Phenomenon and Sarcoidosis: Case Repor. *Turkiye Klinikleri Dermatoloji*. 2014;24(3):106-109. doi: 10.5336/ dermato.2014-40406
7. Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Synakiewicz J, Gurgu E, Molińska-Glura M, Ruchała M, Żaba R, Adamsk Z. Morphea and antithyroid antibodies. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(5):470-73. doi: 10.5114/ada.2018.75839
8. Peralta-Amaro AL, Cruz-Domínguez MP, Olvera-Acevedo A, Vera-Lastra OL Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in system sclerosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 3(4):476-83.
9. Mok MY, Lau CS, Hin Chiu SS, Kwan Tso AW, Lo Y, Chun Law LS, Mak KF, Wong WS, Khong PL, Ling Lam KS. Systemic Sclerosis is an Independent Risk Factor of Increased Coronary Artery Calcium Deposition. [Electronic resource]. Arthritis & Rheumatism; Published Online: April 28, 2011. [Date of appeal: 2019 April 12]. http://onlinelibrary.wiley.com /doi/10.1002/art.30283/abstract
10. Oreska S, Tomcik M. Atherosclerosis and Cardiovascular Risk in Systemic Sclerosis. [Electronic resource]. Open access peer-reviewed chapter.2016. [Date of appeal: 2019 April 10]. https://www. intechopen.com/books/systemic-sclerosis/ atherosclerosis-and-cardiovascular-risk-in-systemic-sclerosis
11. Pankratov OV, Poroshina LA. localized scleroderma: etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Zdravoohranenie*. 2019; 6: 28-38. (in Russ.)
12. Kochuyeva MN. Pavlova GB. Pavlov SB. Correlation of indicators of diastolic function of the left ventricle of the heart and serum cytokine concentrations in patients with systemic scleroderma. Visnik Sumskogo Derzhavnogo Universitetu. Seriya Meditsina. 2005;3(75):190-3. (in Russ.)
13. Kozlova LK. Tamgina TF. Nuzhdina TV. Antonenko TV. Alekhina EM. Functional assessment of the state of the heart according to echocardiography and the state of lipid metabolism in patients with systemic scleroderma and systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2001; 73(5): 33-36. (in Russ.)
14. Vemulapalli S, Cohen L, Hsu V. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort. *Scand J Rheumatol.* 2017; 46(4):281-87. doi: 10.1080/03009742.2016. 1206963
15. Vilkenskhof U, Kruk I. Guide to echocardiography: per German. M.: Med. lit; 2009. 240 p. (in Russ.)

Поступила 13.05.2019
Received 13.05.2019

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Порошина Лариса Александровна – старший преподаватель кафедры внутренних болезней №2 с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: plary@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1897-3575

Юрковский Алексей Михайлович – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3 с курсами лучевой терапии, лучевой диагностики, ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0003-0808-183X

Бакалец Наталья Федоровна – к.м.н., врач-терапевт терапевтического отделения для участников ликвидации и потерпевших от последствий катастрофы на ЧАЭС ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; https://orcid.org/0000-0002-6356-1177

Автор, ответственный за переписку:

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

Information about authors:

Larisa A. Poroshina – Senior lecturer at Department of Internal Diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: plary@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1897-3575

Alexei M. Yurkovskiy – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Department of Internal Diseases No.3 with the courses of Radiodiagnostics, Radiotherapy and the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0003-0808-183X

Natalya F. Bakalets – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, therapist of the Therapeutic Department for liquidators and the Chernobyl-affected population of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; https://orcid.org/0000-0002-6356-1177

Corresponding author:

Larisa A. Poroshina – e-mail: plary@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 64-69

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 64-69

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ БЛОКАДА ПОД СОНОГРАФИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ ПРИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ ЛИГАМЕНТОЗАХ

А.М. ЮРКОВСКИЙ[1], И.В. НАЗАРЕНКО[1], С.Л. АЧИНОВИЧ[2]

[1]УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

***Цель исследования*:** разработать стандартизированные методики проведения диагностических блокад при пояснично-крестцовых лигаментозах, повышающих их эффективность.

Материал и методы. В исследовании были использованы результаты сонографически контролируемых блокад подвздошно-поясничной (66 пациентов), задней длинной крестцово-подвздошной (126 пациентов) и крестцово-бугорной (25 пациентов) связок у пациентов, имевших проявления синдрома боли в нижней части спины.

Результаты. У всех пациентов с лигамент-индуцированным синдромом боли в нижней части спины использование стандартизированной методики лечебно-диагностических блокад обеспечило заметное уменьшение интенсивности болевого синдрома и позволило верифицировать его причину.

Заключение. Сонографически контролируемая блокада подвздошно-поясничной, задней длинной крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок является эффективным способом верификации и лечения синдрома боли в нижней части спины при пояснично-крестцовых лигаментозах.

Ключевые слова: *синдром боли в нижней части спины, подвздошно-поясничная связка, задняя длинная крестцово-подвздошная связка, крестцово-бугорная связка, блокада под сонографическим контролем.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ. Диагностическая блокада под сонографическим контролем при пояснично-крестцовых лигаментозах. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):64-69.

DIAGNOSTIC BLOCKADE UNDER SONOGRAPHIC CONTROL IN PATIENTS WITH LUMBOSACRAL LIGAMENTOSES

© ALEXEI M. YURKOVSKIY[1], IRINA V. NAZARENKO[1], SERGEI L. ACHINOVICH[2]

[1]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
[2]Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to develop standardized methods for performing diagnostic blockades increasing their effectiveness in lumbosacral ligamentoses.

Material and methods. The study included the results of sonographically controlled blockades of the iliolumbar (66 patients), posterior long sacroiliac (126 patients), and sacrotuberal ligaments (25 patients). All of the patients had manifestations of low back pain syndrome.

Results. The use of the standardized method of therapeutic and diagnostic blockades in all the patients with ligament-induced low back pain syndrome led to a marked decrease in the intensity of the pain syndrome and allowed verification of its cause.

Conclusion. Sonographically controlled blockade of the iliolumbar, posterior long sacroiliac, and sacrotuberal ligaments is an effective way to verify and treat low back pain syndrome in lumbosacral ligamentoses.

Key words: *low back pain syndrome, iliolumbar ligament, posterior long sacroiliac ligament, sacrotuberal ligament, sonographically controlled blockade.*

FOR CITATION:
Yurkovskiy AM, Nazarenko IV, Achinovich SL. Diagnostic blockade under sonographic control in patients with lumbosacral ligamentoses. *Problems of Health and Ecology=Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):64-69. (In Russ.)

Введение

Данные выборочных исследований демонстрируют высокую инцидентность поражений связочного аппарата осевого скелета (по данным С.Е. Cookc соавт. – в 46,9 % случаев) у пациентов с синдромом боли в нижней части спины (синдромом БНЧС) [1, 2, 3]. Чаще всего при синдроме БНЧС отмечают патологию подвздошно-поясничной связки (в 11,9-43 % случаев), задней длинной крестцово-подвздошной связки (в 21-47 % случаев) и крестцово-бугорной связки (в 14,7 % случаев у спортсменов и артистов балета) [2-9].

Диагностика синдрома БНЧС, вызванного патологией подвздошно-поясничной

(ППС), задней длинной крестцово-подвздошной (ЗДКПС) и крестцово-бугорной связок (КБС), основывается на выявлении изменений их контуров и структуры, таких как нечеткость контуров, «смазанность» текстуры, наличие гипоэхогенных участков, увеличение толщины/объема и изменения костной ткани (остеопороз, остеосклероз, периостальная реакция) в зоне энтезов [10, 11, 12].

Перечисленные признаки обладают хорошей чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью, однако их использование у пациентов с избыточной массой тела, может оказаться проблематичным, поскольку при высоких показателях ИМТ существенно ухудшаются условия визуализации, а значит - снижается и надежность сонографических оценок по таким важным критериям, как «изменения контуров» и «изменения структуры» ППС, ЗДКПС и КБС [11, 12]. Отсюда и проистекает необходимость в проведении диагностических блокад, однако есть проблема, заключающаяся в том, что отсутствуют стандартизированные подходы к их проведению. Следовательно, под вопросом находится сопоставимость результатов лечебно-диагностических блокад, выполненных разными авторами [13, 14, 15].

Цель исследования

Разработать стандартизированные методики проведения диагностических блокад при пояснично-крестцовых лигаментозах, повышающих их эффективность.

Материал и методы

В исследовании были использованы результаты сонографически контролируемых блокад подвздошно-поясничной (66 пациентов), задней длинной крестцово-подвздошной (126 пациентов) и крестцово-бугорной (25 пациентов) связок у субъектов, имевших проявления синдрома боли в нижней части спины. Возраст пациентов, включенных в исследование, составлял 43,2 года (95 % ДИ (24,0-58,0)), ИМТ – 24,9 (95 % ДИ (21,0–29,7)). Пациенты в зависимости от клинических проявлений были разделены на три группы: пациенты с вероятной патологией ППС, вероятной патологией ЗДКПС и вероятной патологией КБС.

Критерии включения в группу с вероятной патологией ППС: наличие жалоб на умеренные боли в области крыла подвздошной кости, усиливающиеся в асимметричных позах; наличие локальной боли у верхней задней ости крыла подвздошной кости при пальпации; отсутствие снижения/повышения глубоких рефлексов и отсутствие дизестезии либо гипестезии в корешковых дерматомах; положительные провокационные тесты (приведение в согнутое состояние под прямым углом бедра с давлением по оси бедра, ротационный тест).

Критерии включения в группу с вероятной патологией ЗДКПС: наличие жалоб на умеренные боли каудальнее задней верхней ости подвздошной кости, усиливающиеся в асимметричных позах; локальная боль по ходу связки при пальпации; отсутствие снижения глубоких рефлексов, отсутствие дизестезии или гипестезии в корешковых дерматомах.

Критерии включения в группу с вероятной патологией КБС: наличие жалоб на умеренные боли в области седалищного бугра, усиливающиеся в асимметричных позах; локальная боль при пальпации по ходу связки; отсутствие снижения глубоких рефлексов, отсутствие дизестезии/гипестезии в корешковых дерматомах; положительный провокационный тест (нарастание интенсивности боли по ходу связки при максимальном сгибании конечности).

Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась непосредственно перед процедурой и через 5 минут после (использовалась визуальная аналоговая шкала с диапазоном значений 0–10 баллов).

Оценка точности введения препарата при использовании предложенных методик проводилась во время аутопсии (3 случая) путем введения 2 мл 1 % спиртового раствора метиленового синего в область латерального энтеза ППС, дистального энтеза КБС и средней трети ЗДКПС. Адресность введения красителя оценивалась во время секции.

Статистический анализ: в случае распределения количественных показателей, отличавшихся от нормальных, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q_{25}–Q_{75})), а при нормальном распределении признаков – в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического (M ± SD).

Результаты и обсуждение

Диагностическая блокада ППС

Выбор датчика: в 63 случаях (95 %) оптимальным вариантом оказалось использование конвексного датчика с диапазоном частот 3,8-4,5 МГц (при ИМТ ≥ 30,0), 4,5-5,0 МГц (при ИМТ – 21–29) и только в 3 слу-

чаях (при ИМТ < 20,0) оказалось возможным использование линейного датчика с диапазоном частот 8-10 МГц.

Выбор доступа: в 43 случаях (65 %) оптимальным оказалось положение пациента на животе (для выпрямления поясничного лордоза под живот подкладывался валик), в 20 случаях (35 %) – положение пациента стоя в полуфлексии (при ИМТ ≥ 30,0).

Выбор поверхностных ориентиров: оптимальной для начала сканирования оказалась точка, отстоящая на 70,0 ± 5,0 мм от линии остистых отростков на уровне верхушки остистого отростка L_{IV} (зона латерального энтеза ППС) и верхушка поперечного отростка L_V (зона медиального энтеза ППС). Ориентирование сканирующей поверхности по линии, соединяющей медиальную и латеральную точки прикрепления ППС, во всех случаях обеспечило визуализацию ППС (критерий правильности позиции – визуализация линейной эхогенной структуры длиной 24,8 ± 6,2 мм, толщиной 2,9 ± 0,8 мм в средней трети и 7,1 ± 1,2 мм – в латеральной трети).

Выбор точки введения и объема анестетика (рисунок 1): практически у всех пациентов оптимальной точкой введения анестетика оказалась область латеральной трети ближе к зоне энтеза, а объем анестетика (2 % р-р лидокаина) при введении в указанную зону не превышал 3 мл (то есть при адресном введении этого количества вполне хватало для купирования болевого синдрома).

Оценка интенсивности болевого синдрома: интенсивность болевого синдрома у всех пациентов уменьшалась не ранее чем через 5 минут от момента введения анестетика (с 5-6 баллов до 1 балла).

Оценка точности введения препарата при использовании предложенной методики во время аутопсии (n = 3): отмечено попадание в зону интереса 2 мл 1 % спиртового раствора метиленового синего в 3 случаях (рисунок 1).

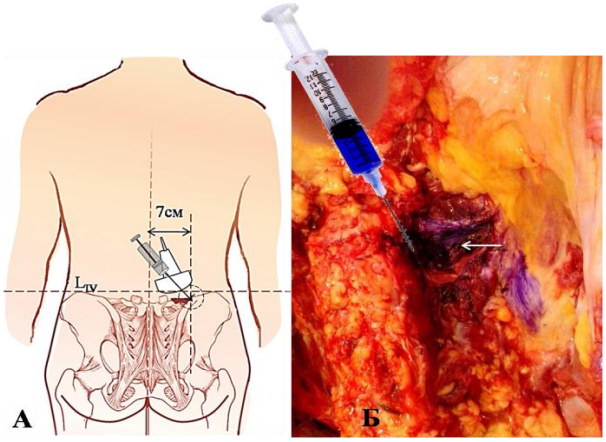


Рисунок 1 – Точка введения анестетика (А). Распространение красителя (стрелка) в области латерального энтеза ППС (секционное исследование) при использовании вышеописанной методики (Б)

Диагностическая блокада ЗДКПС

Выбор датчика: в 97 случаях (77 %) оптимальным вариантом оказалось использование линейного датчика с диапазоном частот 8,0-10,0МГц, в 29 случаях (23 %) пришлось использовать конвексный датчик с диапазоном частот 3,8-5 МГц (при ИМТ ≥ 30,0).

Выбор доступа: в 126 случаях (100 %) оптимальным оказалось положение пациента стоя в полуфлексии.

Выбор поверхностных ориентиров: оптимальной для начала сканирования оказалась точка, отстоящая на 50 мм от линии остистых отростков на уровне остистого отростка S_{II} – задняя верхняя ость подвздошной кости (проксимальный энтез ЗДКПС), и точка, отстоящая на 15 мм от задней верхней ости подвздошной кости (средняя треть ЗДКПС). Ориентирование сканирующей поверхности по линии, соединяющей заднюю верхнюю ость подвздошной кости и крестец (область 3-4-го задних крестцовых отверстий) под углом 11,4 ± 2,2°, во всех случаях обеспечило визуализацию ЗДКПС (критерий правильности позиции – визуализация линейной эхогенной структуры длиной 37,9 ± 2,4 мм и толщиной в области средней трети 1,3 ± 0,25).

Выбор точки введения и объема анестетика: практически у всех пациентов оптимальной точкой введения анестетика оказалась область средней трети ЗДКПС ближе к зоне энтеза (траектория движения иглы выбиралась таким образом, чтобы

кончик иглы оказывался в зоне, где при предварительном цветном допплеровском картировании визуализировалось наибольшее количество сосудистых меток), а объем анестетика (2% р-р лидокаина) при введении в указанную зону не превышал 2 мл.

Оценка интенсивности болевого синдрома: интенсивность болевого синдрома у всех пациентов уменьшалась в течение первых 5 минут: у 117 пациентов (93 %) – до уровня 1 балла и у 9 пациентов (7 %) – до уровня 2 баллов, при этом у 3 из них отмечалось уменьшение интенсивности боли до 1 балла.

Оценка точности введения препарата при использовании предложенной методики во время аутопсии (n = 3): отмечено точное попадание в зону интереса 2 мл 1% спиртового раствора метиленового синего в 3 случаях (рисунок 2).

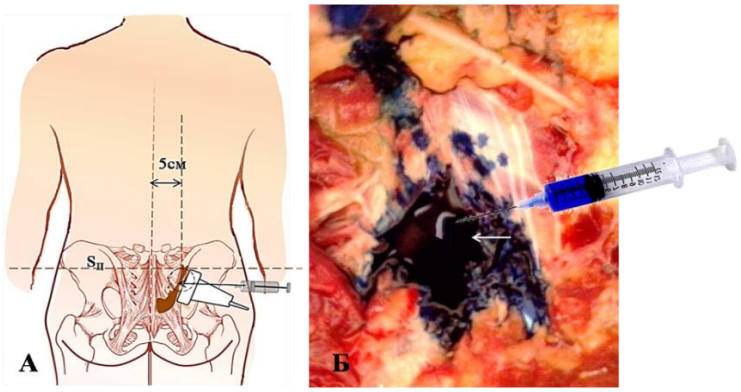


Рисунок 2 – Точка введения анестетика (А). Распространение красителя (стрелка) под средней третью ЗДКПС (секционное исследование) при использовании вышеописанной методики (Б)

Диагностическая блокада КБС

Выбор датчика: в 25 случаях (100 %) использовался конвексный датчик с диапазоном частот от 3,8 МГц (при ИМТ > 30,0) до 5,0 МГц (при ИМТ < 29,0МГц).

Выбор доступа: в 17 случаях (68 %) оптимальным оказалось положение пациента на животе (под таз подкладывался валик), в 6 случаях (24 %) – положение стоя в полуфлексии (при ИМТ ≥ 30,0), в 2 случаях (8 %) – положение на боку (также при ИМТ > 30,0).

Выбор поверхностных ориентиров: оптимальной для начала сканирования оказалась точка, отстоящая на 20 мм от седалищного бугра (дистальная треть КБС). Ориентирование сканирующей поверхности по линии, соединяющей седалищный бугор и крестец (каудальные крестцовые позвонки) под углом 23,0 ± 3,5° относительно линии остистых отростков, во всех случаях обеспечило визуализацию КБС (критерий правильности позиции – визуализация линейной эхогенной структуры длиной 86,0 ± 25,0 мм и толщиной в области дистальной трети 3,3 ± 0,7 мм).

Точка введения и объем анестетика: оптимальным оказалось введение в область дистальной трети КБС ближе к зоне дистального энтеза (область прикрепления к седалищному бугру). В 23 случаях (92 %) уменьшение боли было отмечено при объеме анестетика (2% р-р лидокаина) до 2 мл и только в 2 случаях – 3 мл.

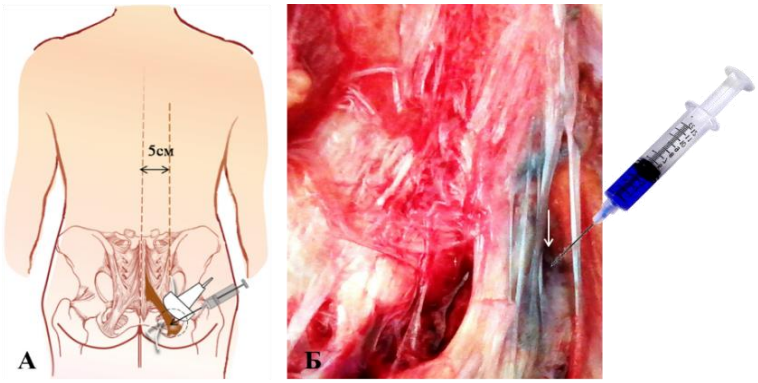


Рисунок 3 – Точка введения анестетика (А). Распространение красителя (стрелка) в области дистальной трети КБС (секционное исследование) при использовании вышеописанной методики (Б)

Оценка интенсивности болевого синдрома: интенсивность болевого синдрома у всех пациентов уменьшалась не ранее чем через 5 минут от момента введения анестетика (с 4-5 баллов до 1 балла).

Оценка точности введения препарата при использовании предложенной методики во время аутопсии (n = 3): отмечено точное попадание в зону интереса 2 мл 1 % спиртового раствора метиленового синего в 3 случаях (рисунок 3).

Заключение

Предложенные методики повышают эффективность сонографически контролируемых блокад подвздошно-поясничной, задней длинной крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок, а также обеспечивают адресное введение анестетика в зону интереса, что подтверждается оценками выраженности боли по визуальной аналоговой шкале и результатами секционных исследований.

Работа проводилась в рамках инициативной НИОКР(Т)Р «Лучевые диагностические критерии дистрофических поражений связок пояснично-крестцового отдела позвоночника при синдроме боли в нижней части спины» (номер гос. регистрации НИОКР(Т)Р – 20172037, дата регистрации – 21.12.2017 г.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cook CE, Learman KE, O'Halloran BJ, Showalter CR, Kabbaz VJ, Goode AP, Wright AA. Which prognostic factors for low back pain are generic predictors of outcome across a range of recovery domains? *Phys. Ther.* 2013;93(1):32-40. doi: 10.2522/ptj.20120216
2. Бурмакова ГМ. Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета: дифференциальная диагностика. *Вестн Травматологии и Ортопедии им НН Приорова.* 2004;1:84-92.
3. Миронов СП, Бурмакова ГМ, Салтыкова ВГ. Диагностические возможности сонографии при пояснично-крестцовых болях. *Вестн Травматологии и Ортопедии им НН Приорова.* 2011;2:24-31.
4. Sims JA, Moorman SJ. The role of the iliolumbar ligament in low back pain. *Med Hypotheses.* 1996;46(6):511-15.
5. Ammer K. Schmerzhaftes Iliolumbalband: physiologische Grundlagen. *Man Med.* 2010;48(2):141-44.
6. Peeters L. The iliolumber ligaments: a literature study. *The AAO J.* 2011;21(2):23-29.
7. Vleeming A, DeVries HJ, Mens JMA., VanWingerden J-P. Possible role of the long dorsal sacroiliac ligament in women with peripartum pelvic pain. *Acta Obstet et Gynecol Scand.* 2002;81(5):430-36.
8. Moore AE, Jeffery R, Gray A, Stringer MD. An anatomical ultrasound study of the long posterior sacro-iliac ligament. *Clin Anat.* 2010;23(8):971-77.
9. Le Goff B, Berthelot JM, Maugars Y. Ultrasound assessment of the posterior sacroiliac ligaments. *Clin and Exp Rheumatol.* 2011;29(6):1014-17.
10. Михайлов АН, Назаренко ИВ. Лучевая диагностика лигаментоза задней длинной крестцово-подвздошной связки. *Новости Медико-Биологических Наук.* 2019;19(1):74-80.
11. Юрковский, А. М. Комплексная лучевая диагностика лигаментозов при синдроме боли в нижней части спины. *Мед Новости.* 2019;8:47-51.
12. Юрковский АМ, Назаренко ИВ. Сонография в диагностике синдрома боли в нижней части спины. *Здравоохранение.* 2018;11:50-54.
13. Naeim F, Froetscher L, Hirschberg GG. Treatment of the chronic iliolumbar syndrome by infiltration of the iliolumbar ligament. *The West J of Med.* 1982;136(4):372-74.
14. Nakamura K, Matsumoto S, Enomoto T, Hara A, Mitsuhata H. Usefulness of ultrasound sonography in performing posterior sacroiliac ligament injection in elderly patients. *Masui.* 2014;63(12):1324-28.
15. Matsumoto S, Nakamura K, Ifuku M, Komatsu S, Morita Y, Imai M, Mitsuhata H. Effect of the sacroiliac ligament block on intractable low back pain in elderly patients. *Masui.* 2012;61(9):993-97.

REFERENCES

1. Cook CE, Learman KE, O'Halloran BJ, Showalter CR, Kabbaz VJ, Goode AP, Wright AA. Which prognostic factors for low back pain are generic predictors of outcome across a range of recovery domains? *Phys Ther.* 2013;93(1):32-40. doi: 10.2522/ptj.20120216
2. Burmakova GM. Poyasnichno-krestczovy`j bolevoj sindrom u sportsmenov i artistov baleta: differencial`naya diagnostika. *Vestn Travmatologii i Ortopedii im NN Priorova.* 2004;1:84-92. (in Russ.)
3. Mironov SP, Burmakova GM, Salty`kova VG. Diagnosticheskie vozmozhnosti sonografii pri poyasnichno-krestczovy`x bolyax. *Vestn. Travmatologii i Ortopedii im NN Priorova.* 2011;2:24-31. (in Russ.)
4. Sims JA, Moorman SJ. The role of the iliolumbar ligament in low back pain. *Med Hypotheses.* 1996;46(6):511-15.
5. Ammer K. Schmerzhaftes Iliolumbalband: physiologische Grundlagen. *Man Med.* 2010;48(2):141-44.
6. Peeters L. The iliolumber ligaments: a literature study. *The AAO J.* 2011;21(2):23-29.
7. Vleeming A, DeVries HJ, Mens JMA., VanWingerden J-P. Possible role of the long dorsal sacroiliac ligament in women with peripartum pelvic pain. *Acta Obstet et Gynecol Scand.* 2002;81(5):430-36.
8. Moore AE, Jeffery R, Gray A, Stringer MD. An anatomical ultrasound study of the long posterior sacro-iliac ligament. *Clin Anat.* 2010;23(8):971-77.
9. Le Goff B, Berthelot JM, Maugars Y. Ultrasound assessment of the posterior sacroiliac ligaments. *Clin and Exp Rheumatol.* 2011;29(6):1014-17.
10. Mixajlov AN, Nazarenko IV. Luchevaya diagnostika ligamentoza zadnej dlinnoj krestczovo-podvzdoshnoj svyazki. *Novosti Medико-Biologicheskix Nauk.* 2019;19(1):74-80. (in Russ.)
11. Yurkovskij AM. Kompleksnaya luchevaya diagnostika ligamentozov pri sindrome boli v nizhnej chasti spiny`. *Med Novosti.* 2019;8:47-51. (in Russ.)
12. Yurkovskij AM, Nazarenko IV. Sonografiya v diagnostike sindroma boli v nizhnej chasti spiny`. *Zdravooxranenie* .2018;11:50-54. (in Russ.)

13. Naeim F, Froetscher L, Hirschberg GG. Treatment of the chronic iliolumbar syndrome by infiltration of the iliolumbar ligament. *The West J of Med.* 1982;136(4):372-74.
14. Nakamura K, Matsumoto S, Enomoto T, Hara A, Mitsuhata H. Usefulness of ultrasound sonography in performing posterior sacroiliac ligament injection in elderly patients. *Masui.* 2014;63(12):1324-28.
15. Matsumoto S, Nakamura K, Ifuku M, Komatsu S, Morita Y, Imai M, Mitsuhata H. Effect of the sacroiliac ligament block on intractable low back pain in elderly patients. *Masui.* 2012;61(9):993-97.

Поступила 02.04.2020
Received 02.04.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Юрковский Алексей Михайлович – к.м.н., доцент, зав. курсом лучевой диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: yurkovsky@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0808-183X

Назаренко Ирина Вячеславовна – ассистент курса лучевой диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0003-1086-1675

Ачинович Сергей Леонидович – к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Автор, ответственный за переписку:

Юрковский Алексей Михайлович – e-mail: yurkovsky@mail.ru

Information about the authors:

Alexei M. Yurkovskiy – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Course of Radiation Diagnostics of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: yurkovsky@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0808-183X

Irina V.Nazarenko – Assistane lecturer at the Course of Radiation Diagnostics of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0003-1086-1675

Sergei L. Achinovich – Candidate of Medical Sciences, Head of the Pathoanatomical Department of Gomel Regional Clinical Oncology Center.

Corresponding author:

Alexei M. Yurkovskiy – e-mail: yurkovsky@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 70-77

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 70-77

COSMETIC RESULTS OF RECONSTRUCTION OF FULL THICKNESS NASAL ALAR DEFECTS USING CHEEK SKIN FLAPS

© SERGEI A. IVANOV, VLADISLAV N. YADCHENKO, ARTYOM A. PODDUBNY, EKATERINA S. IVANOVA

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to analyze cosmetic results following reconstruction of nasal alar defects using cheek skin flaps.

Material and methods. The results of 29 operations were analyzed. The reconstruction was performed with nasolabial flaps and jigsaw puzzle flaps. The cosmetic outcomes were evaluated by the five-point scale by means of patient-report and specialist-report questionnaire.

Results. Acceptable overall outcomes were achieved in 22 cases according to the experts' assessment and in 24 cases according to the patients' assessment. The highest scores were noted for alar color and position, and the lowest scores – for alar size, shape, and nostril size. The complication rate was 11.1 %. Delayed surgical corrections were undertaken in 10 patients.

Conclusion. The reconstruction of full thickness nasal alar defects using cheek skin flaps made it possible to achieve acceptable outcomes with minimal donor site damage in the majority of the patients.

Key words: *nasal alar reconstruction, nasal alar defect, nasolabial flap, jigsaw puzzle flap.*

FOR CITATION:
Ivanov SA, Yadchenko VN, Poddubny AA, Ivanova ES. Cosmetic results of reconstruction of full thickness nasal alar defects using cheek skin flaps. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):70-77. (In Russ.)

КОСМЕТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ УСТРАНЕНИИ СКВОЗНЫХ ДЕФЕКТОВ КРЫЛА НОСА ЛОСКУТАМИ ИЗ ЩЕКИ

© С.А. ИВАНОВ, В.Н. ЯДЧЕНКО, А.А. ПОДДУБНЫЙ, Е.С. ИВАНОВА

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать косметические результаты после устранения сквозных дефектов крыла носа лоскутами из щеки.

Материал и методы. Исследованы результаты 29 операций. Реконструкции выполняли носогубным лоскутом и пазл-лоскутом. Косметические результаты оценивали по 5-балльной шкале путем опроса пациентов и экспертов.

Результаты. Приемлемые результаты получены в 22 случаях по оценке экспертов и в 24 случаях – по оценке пациентов. Более высоко оценены цвет кожи и положение крыла носа, более низко – величина и форма крыла носа, размер наружного носового отверстия. Частота осложнений составила 11,1 %. Отсроченные корригирующие операции выполнены 10 пациентам.

Заключение. Реконструкция крыла носа лоскутами из щеки при сквозном дефекте позволила получить приемлемый результат у большинства пациентов при минимальных изменениях донорской зоны.

Ключевые слова: *реконструкция крыла носа, дефект крыла носа, носогубный лоскут, пазл-лоскут.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Иванов СА, Ядченко ВН, Поддубный АА, Иванова ЕС. Косметические результаты при устранении сквозных дефектов крыла носа лоскутами из щеки. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):70-77.

Introduction

The nasal alar is a paired anatomical subunit with a multilayer structure. It includes the external skin, inner epithelial lining, major and minor alar cartilages. Cartilages do not occupy the entire alar subunit. Alar is limited by alar-buccal sulcus from backside and by free margin of the nostril from below. The appearance of this subunit determines the cosmetic perception of the human face and its individuality to a significant extent [1]. Reconstruction of full thickness alar defects is a difficult task for reconstructive surgeon. It is necessary not only to repair the skin integrity, but also to form the inner epithelial lining, to achieve symmetry of the nasal lower third and a stable shape of the remodeled subunit, and to ensure free air passage [2, 3]. Up to now the basic material

for the alar reconstruction are the patient's own tissues [2]. There are two fundamental approaches: replacing a defect using a full thickness auricular graft or forming the skin and lining with flaps adding a supportive graft implantation [4, 5]. Each method has its advantages and disadvantages. Auricular graft allows remodeling of all tissue layers at once [6]. However senior authors request to limit its usage in defects more than 1 cm. Using of auricular graft is not recommended especially in patients with a high risk of ischemic complications. Skin flaps allow alar reconstruction when an auricle graft cannot be chosen. The distal part of the flap can be folded to form the inner lining [7].

The standard material to create nasal skin is flaps from medial cheek. The cheek skin is the most suitable donor site for the alar reconstruction due to its external characteristics. Elastic skin provides sufficiency of flap size to cover the isolated alar defect. Surgical procedure in rule can be performed under local anesthesia. Postoperative restriction of life activity is minimal. However, the degree of damage to the esthetically important donor area should be taken into account. The most commonly used types of cheek flaps are strip-shaped or insular nasolabial (melolabial) transposition flap (NLF) on the upper or lower base [8] and advancement jigsaw puzzle-flap (PF) [9].

The major part of the alar does not have a cartilage layer. Yet, only the epithelial layer remodeling often does not provide a stable shape and position of the subunit [1, 3]. This can lead to scar deformity or external nasal valve collapse during inspiration. Forming of a non-anatomical support in the projection of the free margin of the alar is suggested as a preventive measure [4, 5]. The support structures can be created both by autologous and allogeneic materials [10].

One of the NLF disadvantages is detectable prominence at the base of the flap, which interrupts the relief of the middle zone of the face. Corrective interventions are performed in 3-4 weeks after the first step. Reconstruction with PF can be performed in one step, but the technique of the operation is more complicated. Alar reconstruction is aimed to achieve natural shape, size, position, color, subunit border and normal nostril size [1, 4, 11]. The available publications of recent 10 years on total nasal alar reconstruction present data based on not more than 40 cases [3, 6, 8, 9]. This suggests that this procedure can be defined as routine and frequently made. The authors report that satisfactory cosmetic results were achieved in 80-90 % of patients [3, 8, 9]. The analysis of single center experience is practically significant for data collecting and comparing different surgical techniques of.

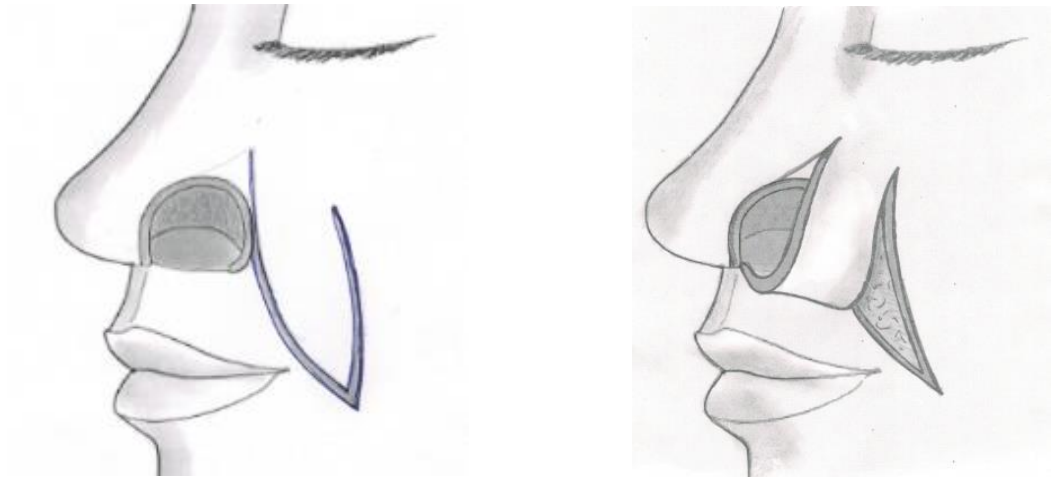
The aim of the study is a descriptive analysis of cosmetic results after full thickness nasal ala defect reconstruction using cheek skin flaps at one surgical center.

Material and methods

The results of 29 reconstructions of the nasal alar in patients with full-thickness defects were analyzed. Interventions were completed within 2013-2019 years at Gomel Regional Clinical Oncology Center. The studied group consisted of 16 women and 13 men at the age of 36 to 82. Removal of skin carcinoma was the cause of the defect in all cases. The lost more than half of the subunit was presented in all case. NLF technique was used for reconstruction in 15 cases, PF technique was used in 14 cases. Risk factors of ischemic complications were presented in 18 patients including previous radiation therapy, diabetes mellitus and long term smoking history. Patient-report and specialist-report questionnaire was used to evaluate postoperative results. Questionnaire comprises 8 items to assess satisfaction with cosmetic outcomes: (1) alar size, (2) alar shape, (3) position of alar, (4) skin color of reestablished subunit, (5) appearance of the alar-cheek crease, (6) nostril size, (7) overall appearance of alar, (8) donor area of medial cheek appearance. Five-point scale was used. Scale scores were grading as next: 5 points – excellent, 4 points – good, 3 points – moderate, 2 points – poor, 1 point – very poor. Each indicator was evaluated separately by the patient and three independent experts within 12 months after reconstruction. Specialists have reconstructive nasal surgery experience, but did not participate in the operations of the studied patients were invited as experts. The experts independently carried out the evaluation of the results according to presented photo images. Subsequently, the average of three findings for each parameter was used. Statistical processing was performed by the Statistica 8.0 software package (StatSoft Inc, USA). Data are presented as a median (Me) and an interquartile range (Q_{25}; Q_{75}). Comparison of expert and patient ratings was performed using the Wilcoxon Test and Sign Test criteria for two related groups. The critical significance level of the null statistical hypothesis (p) was taken as 0.05.

Operation Technique

A NLF with an upper base was elevated in the medial part of the cheek (Figure 1a). Preoperative marking of flap paddle was performed using plastic templates and taking into consideration parameters of contralateral intact subunit. The flap was transferred from the donor site to the defect. Subdermal fat was aggressively removed from the distal part with a width of 0.5-0.8 cm. A fold was formed in the distal part of the NLF (Figure 1b). Distal skin was sutured to inner lining wound edge. Proximal skin of the flap was sutured to external defect edges.



a b

Figure 1 – a. Nasolabial flap design; b. Fold forming

PF was cut out from the skin of the medial part of the cheek in the form of a round prominence like jigsaw puzzle (Figure 2a). Flap was mobilized in the lateral direction up to 3-4 cm long. Movement to the alar area was performed by advancement (sliding) without rotation. The lower part of the skin was folded to create the inner lining (Figure 2b). Then, the extending part of the NLF left without curving, respectively, to the angle between the alar and the cheek. Abundant parts of skin were cut up at the puzzle base, as shown in Figure 2c. This technique made it possible to create a deeper alar-cheek crease in single procedure. Defect wound closure were made easily due to laxity of separated cheek skin.

Non-anatomical cartilage graft transplantation was made in 18 patients. A graft of the required shape and size was formed manually from a fresh frozen rib cartilage from a cadaver donor as a biological product. End parts of graft were inserted into pockets at the medial and lateral wound edges. The graft was sutured to the wound soft tissue. Cartilage graft appeared between the skin layers after folding the distal part of the flap. This procedure provides structural support of reestablished ala to prevent nasal valve collapse and scar caused deformity of subunit.

16 operations were performed under local anesthesia and 12 operations were performed under general anesthesia. All patients in the perioperative period received standard treatment including analgesics and antihistamines for 2 days, vasodilators for 2-3 days, antibiotics for 2-5 days depending on risk factors. Standard wound cleaning and change of aseptic dressing was made. Suture removal was performed due to completed scar epithelialization after 7-9 days.

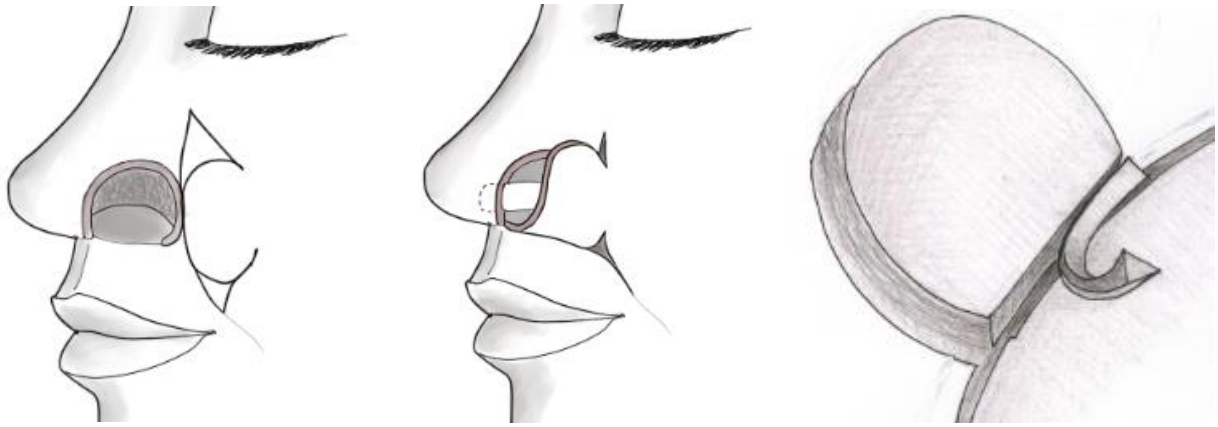
Results and discussion

Sufficient amount of donor cheek skin was obtained to successfully cover defect of external skin with elevated flap in all cases. In all observations, it was possible to reestablish the missed inner lining with folded part of the flap. The donor wound closure didn't require additional reconstructive procedures at the cheek site. It should be noted, preoperative planning included probable using of cheek remodeling if necessary. In the postoperative period, two partial necroses of the skin flap and 1 wound dehiscence were registered. Two of complications occurred after reconstruction with NLF and one complication noted after the PF using. All of these patients had risk factors: a long term smoking history and a history of radiation therapy. No complications such as wound infection, hematoma, protrusion or necrosis of cartilage

allograft occurred. The overall morbidity rate in our patient cohort was 11.1%. The wound surface healed by secondary intention after removal of necrotic masses in case of partial necrosis development. In the remaining observations wound healing completed with primary intention.

Planned second intervention was undertaken in 7 patients to eliminate significant puckering at the NLF base. All corrective operations were performed under local anesthesia in 3-4 weeks after the first step.

Cosmetic results of alar remodeling for each parameter are presented in the table.



a b c

Figure 2 – a. Jigsaw puzzle flap design; b. Folding and cartilage graft insert; c. Groove forming at the border of the prominent part

Table – Evaluation scores by patients and experts

Parameter	Patients' assessment, points, Me (Q_{25};Q_{75})	Experts' assessment, points, Me (Q_{25};Q_{75})	Level of significance, p
Alar size	5 (4;5)	4 (3;5)	0.005
Alar shape	4 (4;5)	4 (3;5)	0.012
Position of alar	5 (5;5)	5 (4;5)	0.002
Alar skin color	5 (5;5)	5 (4;5)	0.018
Alar-cheek crease	5 (5;5)	4 (4;5)	0.001
Nostril size	5 (4;5)	4 (4;5)	<0.001
Overall appearance of alar	4 (4;5)	4 (3;4)	0.005
Donor site appearance	5 (4;5)	4 (4;5)	0.139

The highest level of results was noted for alar color, position of alar and donor site appearance. The lowest level of scores was registered for alar size, alar shape and nostril size. This trend can be observed in the distribution of patients' and experts' scores. A lower value for the alar overall appearance can be explained by significance of each particular parameter in overall perception of middle face. A score decrease for two or three separate positions in our material led to an overall item score decrease. Difference between patients related and experts related result for donor site appearance was statistically no significant.

Patient related results were generally higher than expert ones. Comparison of patient and expert points by every item couple showed that patient scores of alar size, alar shape, position of alar, alar skin color, alar-cheek crease, nostril size and overall appearance of alar were higher than expert scores. Difference for every item couple is statistically significant. This can be explained by the fact that patients with skin carcinomas compared subconsciously the reconstruction result with the tumor appearance before surgery, and not with the intact subunit. The patient's opinion is subjective, it does not rely on special knowledge and depends on mental status. In this study, we considered it necessary to present expert assessments' analysis, despite the fact that the patient is the final medical care consumer. We divided the scores into two groups to simplify descriptive analysis. The image of each of the

indicators was designated as an «acceptable result» (AR) when assessed as 4 and 5 points and as an «unacceptable result» (UR) – when assessed as 1, 2 and 3 points.

AR of the overall appearance of alar was registered in 22 cases (76 %) according to experts' assessment and in 24 cases (83 %) according to patients' assessment. The overall appearance of alar was evaluated by experts as excellent (5 points) in 7 patients (Figure 3) and as good (4 points) in 14 patients (Figure 4). Evaluation of any particular item of 3 points was noted in only three patients with a total AR. In each case, result for only one item was scored as moderate (3 points): alar position, nostril size and alar shape. This indicates the significance of the studied indicators for alar general perception.

Figure 3 – Excellent outcome of overall nasal alar appearance, experts' score – 5, patient' score – 5

Figure 4 – Good outcome of overall nasal alar appearance, experts' score – 4, patient' score – 5, excess thickness of ala

Figure 5 – Good outcome of overall nasal alar appearance, experts' score – 4, patient' score – 5, absence of alar-cheek crease

The experts marked the overall appearance of alar as poor (2 points) in 2 patients and as moderate (3 points) in 6 patients. Thus, according to experts, UR of reconstruction was noted in 8 patients (28 %). Alar size and shape incompliance with normal parameters was the most often reason for the score decrease. Excessive subunit size was observed in 3 patients with UR. This was the result of the incomplete fat layer removal during the flap preparing and folding. The size of reestablished ala was significantly smaller than normal in 3 patients. Partial necrosis of the flap or a wound dehiscence followed by scar retraction was observed in cases with related UR.

Figure 6 – Moderate outcome of overall nasal alar appearance, experts' score – 3, patient' score – 4, shortness and cranial displacement of ala, deformity of free margin, narrow nostril

Figure 7 – Poor outcome of overall nasal alar appearance, experts' score – 2, patient' score – 3, unnatural shape, cranial displacement and excess thickness of ala, deformity of free margin, narrow nostril, absence of alar-cheek crease

Unsatisfactory estimates of the alar shape were observed due to free margin distortion in 3 patients and an unnatural alar relief in 5 patients. The relief of the subunit was regarded as unnatural due to the absence of a supraalar concavity and a characteristic domed shape.

The alar position after reconstruction was given less than 4 points in 5 patients. The reason of alar displacement was scar retraction. This led to a cranial subunit drift in 4 cases and a dorsal shift in 1 case. The alar-cheek crease appearance received points corresponding to UR in 7 patients. The alar-cheek crease was not sufficiently expressive in 6 observations after reconstruction with NLF and in 1 observation – after reconstruction with PF. Nostril size was significantly smaller than natural one in 5 patients and significantly larger than natural one in 2 patients. Nostril narrowing or external nasal valve collapse during inspiration caused periodic difficulty in nasal breathing in 4 patients.

Donor site of medial cheek were identified by patients as UR in 3 cases, by experts – in 5 cases. The reason of the score decrease was a significant change in the cheek relief and a visually defined scar. UR for the donor site appearance were registered in 4 cases out of 15 after reconstruction with NLF and in 1 case out of 14 after reconstruction with PF.

Additional unplanned second or third stage operations were indicated in 3 patients for the deformed ala correction. The objectives of the corrective interventions were as follows: creation of natural supraalar concavity, forming of deeper alar-cheek crease, elimination of puckering in the medial part of the cheek. Two more patients refused repeated improvement procedures, despite the fact that they gave 3 points to the overall result of reconstruction. Indications for unplanned corrective interventions arose in 4 cases after reconstruction using NLF and in 1 case after reconstruction using PF.

Conclusion

Reconstruction of full thickness nasal alar defects using cheek flaps allowed to achieve good and excellent cosmetic results in 76 % of cases according to experts' assessment and in 83 % of cases according to patients' assessment. Postoperative appearance of donor site was noted as acceptable in 83 % according to expert's opinion and in 90 % according to patients' opinion. Reconstruction was made as single stage procedure in 19 cases (66 %).

Received data can be used for comparing with alternative surgical techniques or results of other clinics. The use of cheek skin flaps is certainly one of the basic methods of nasal alar reconstructing. However, the limit of capabilities of each of the described techniques should be taken into account and discussed with the patient.

REFERENCES

1. Singh DJ, Bartlett SP. Nasal Reconstruction: Aesthetic and Functional Considerations for Alar Defects. *Facial Plastic Surgery*. 2003;19(1):1927. doi: 10.1055/s-2003-39128
2. Austin GK, Shockley WW. Reconstruction of nasal defects: contemporary approaches. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24:453-60. doi: 10.1097/MOO.0000000000000295
3. Ortins-Pina A, Teixeira AI, Sanches M, Gouveia AI, Filipe PL, Silva JM. Nasal ala reconstruction: Surgical conundrum. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10:55-8. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_130_16
4. Driscoll BP, Baker SR. Reconstruction of nasal alar defects. *Arch Facial Plast Surg*. 2001;3(4):91-99
5. Bloom JD, Ransom ER, Miller CJ. Reconstruction of alar defects. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19(1):63-83. doi: 10.1016/j.fsc.2010.10.009
6. Chen C, Patel R, Chi J. Comprehensive Algorithm for Nasal Ala Reconstruction: Utility of the Auricular Composite Graft. *Surg J*. 2018;4:e55–e61. doi: 10.1055/s-0038-1639581
7. Lohuis PJ, Godefroy WP, Baker SR, Tasman AJ. Transposition flaps in nasal reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19(1):85-106. doi: 10.1016/j.fsc.2010.10.002
8. Weathers WM, Wolfswinkel EM, Nguyen H, Thornton JF. Expanded uses for the nasolabial flap. *Semin Plast Surg*. 2013;27(2):104-109. doi: 10.1055/s-0033-1351234
9. Ivanov SA, Savenko YN. Rekonstruktsiya kryla nosa plasticheskim materialom na osnove modifitsirovannogo pazl-loskuta [Reconstruction of nasal ala with plastic material based on a modified puzzle flap]. *Rossiyskaya Rinologiya* [Russian rhinology]. 2017;25(4):30-34. (In Russ). doi: 10.17116/rosrino201725330-34
10. Ivanov SA, Zalutsky IV. Rekonstruktsiya naruzhnogo nosa autologichnymi tkanyami i plasticheskim materialom s vklyucheniyem allogennogo khryashcha [Reconstruction of the external nose with autologous tissues and plastic material including allogeneic cartilage]. *Doklady NAN Belarusi* [Reports of the NAN of Belarus]. 2016;60(6):103-10. (In Russ.)
11. Bi H, Xing X, Li J. Nasolabial-alar crease: a natural line to facilitate transposition of the nasolabial flap for lower nasal reconstruction. *Annals of Plastic Surgery,* 2014;73(5):520-24. doi: 10.1097/SAP.0b013e31827f547e

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh DJ, Bartlett SP. Nasal Reconstruction: Aesthetic and Functional Considerations for Alar Defects. *Facial Plastic Surgery*. 2003;19(1):1927. doi: 10.1055/s-2003-39128
2. Austin GK, Shockley WW. Reconstruction of nasal defects: contemporary approaches. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24:453-60. doi: 10.1097/MOO.0000000000000295
3. Ortins-Pina A, Teixeira AI, Sanches M, Gouveia AI, Filipe PL, Silva JM. Nasal ala reconstruction: Surgical conundrum. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10:55-8. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_130_16
4. Driscoll BP, Baker SR. Reconstruction of nasal alar defects. *Arch Facial Plast Surg*. 2001;3(2):91-99.
5. Bloom JD, Ransom ER, Miller CJ. Reconstruction of alar defects. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19(1):63-83. doi: 10.1016/j.fsc.2010.10.009
6. Chen C, Patel R, Chi J. Comprehensive Algorithm for Nasal Ala Reconstruction: Utility of the Auricular Composite Graft. *Surg J*. 2018;4:e55–e61. doi: 10.1055/s-0038-1639581
7. Lohuis PJ, Godefroy WP, Baker SR, Tasman AJ. Transposition flaps in nasal reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19(1):85-106. doi: 10.1016/j.fsc.2010.10.002
8. Weathers WM, Wolfswinkel EM, Nguyen H, Thornton JF. Expanded uses for the nasolabial flap. *Semin Plast Surg*. 2013;27(2):104-109. doi: 10.1055/s-0033-1351234
9. Иванов СА, Савенко ЮН. Реконструкция крыла носа пластическим материалом на основе модифицированного пазл-лоскута. *Российская Ринология*. 2017;25(4):30-34. doi: 10.17116/rosrino 201725330-34

10. Иванов СА, Залуцкий ИВ. Реконструкция наружного носа аутологичными тканями и пластическим материалом с включением аллогенного хряща. *Докл. НАН Беларуси.* 2016;60(6):103-10.

11. Bi H, Xing X, Li J. Nasolabial-alar crease: a natural line to facilitate transposition of the nasolabial flap for lower nasal reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2014; 73(5):520-24. doi: 10.1097/SAP.0b013e31827f547

Поступила 04.05.2020
Received 04.05.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Information about authors:

Sergei A. Ivanov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Oncology of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: srgivgm@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9256-2910

Vladislav N. Yadchenko – Candidate of Medical Sciences, Assistant lecturer at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery with the course of Anesthesiology and Intensive Care of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0002-7342-3894

Artyom A. Poddubny – 5-year student of the Faculty of General Medicine of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0002-4427-3268

Ekaterina S. Ivanova – 5-year student of the Faculty of General Medicine of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0001-9590-0041

Corresponding author:

Sergei A. Ivanov – e-mail: srgivgm@gmail.com

Сведения об авторах:

Иванов Сергей Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: srgivgm@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9256-2910

Ядченко Владислав Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом анестезиологии и интенсивной терапии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0002-7342-3894

Поддубный Артем Артурович – студент 5-го курса лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0002-4427-3268

Иванова Екатерина Сергеевна – студент 5-го курса лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0001-9590-0041

Автор, ответственный за переписку:

Иванов Сергей Анатольевич – e-mail: srgivgm@gmail.com

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 78-84

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 78-84

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

© И.В. БУЙНЕВИЧ[1], Д.Ю. РУЗАНОВ[1], Л.В. ЗОЛОТУХИНА[2], В.Н. БОНДАРЕНКО[1], В.И. МАЙСЕЕНКО[1], Н.Ю. ЖУРАВЛЕВА[2]

[1]УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]У «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить видовое разнообразие и частоту выделения нетуберкулезных микобактерий (НТМ) у пациентов противотуберкулезных организаций Гомельской области.

Материалы и методы. Проанализированы 1057 изолятов микобактерий. Для видовой идентификации микобактерий проводили фенотипическое и молекулярно-генетическое исследование выделенных культур.

Результаты. Всего выделено 13 видов НТМ. Наиболее распространенными были *M. avium* и *M. intracellulare* (комплекс МАС) – 63,7 % (60,79-66,67). На втором месте по частоте – *M. gordonae* и *M. fortuitum* (7,66 %; 6,13-9,43 и 7,57 %; 6,05-9,33 соответственно). Многократное выделение НТМ одного вида (из 2 и более образцов) наблюдалось у 190 пациентов, что составило 37,4 % от всех пациентов. В 75,3 % случаев получены МАС (x^2 = 97,01; p < 0,001). Второе место по этиологической значимости заняли *M. xenopi* (6,43 %), третье – *M. gordonae* (5,3 %).

Заключение. Из 13 идентифицированных НТМ самыми частыми причинами развития микобактериозов явились комплекс МАС, *M. xenopi*, *M. gordonae*.

Ключевые слова: *нетуберкулезные микобактерии, изоляты, видовая идентификация, микобактериоз.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Буйневич ИВ, Рузанов ДЮ, Золотухина ЛВ, Бондаренко ВН, Майсеенко ВИ, Журавлева НЮ. Распространенность нетуберкулезных микобактерий в Гомельской области. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;64(2):78-84.

PREVALENCE OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN GOMEL REGION

© IRINA V. BUJNEVICH[1], DMITRY YU. RUZANOV[1], LARISA V. ZOLOTUHINA[2], VASILY N. BONDARENKO[1], VICTORIA I. MAJSEENKO[1], NATALYA YU. ZHURAVLEVA[2]

[1]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
[2]Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to assess the species diversity and frequency of detection of nontuberculous mycobacteria (NTM) in patients of antituberculous organizations in Gomel region.

Material and methods. 1057 isolates of mycobacteria were analyzed. To identify the species of the mycobacteria, phenotypic and molecular genetic studies of the isolates were performed.

Results. A total of 13 NTM types have been identified. The most common were *M. avium* and *M. intracellulare* (MAC complex) – 63.7 % (60.79-66.67), followed by *M. gordonae* and *M. fortuitum* (7.66 %; 6.13-9.43 and 7.57 %; 6.05-9.33, respectively). Multiple isolation of NTMs of one species (from 2 or more samples) was observed in 190 patients, which amounted to 37.4 % of all the patients. In 75.3 % of the cases, MAC was obtained (x^2 = 97.01; p <0.001). The second place in terms of etiological significance was occupied by *M. xenopi* (6.43 %), the third one – by *M. gordonae* (5.3 %).

Conclusion. Out of 13 identified NTMs, the most common causes of the development of mycobacteriosis were MAC complex, *M. xenopi*, *M. gordonae*.

Key words: *nontuberculous mycobacteria, isolates, species identification, mycobacteriosis.*

FOR CITATION:
Bujnevich IV, Ruzanov DYu, Zolotuhina LV, Bondarenko VN, Majseenko VI, Zhuravleva NYu. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in Gomel region. *Problems of Health and Ecology=Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;64(2):78-84. (In Russ.)

Введение

Появление новых технологий, в том числе молекулярно-генетических исследований расширило представления о микобактериях (МБ). Современные диагностические методики позволяют не только выявить МБ, но и быстро и качественно провести видовую идентификацию. В номенклатуре прокариотов 2019 года было заре-

гистрировано 199 видов *Mycobacterium* [1], из них около 50 – патогенные для человека. От 30 до 60 видов нетуберкулезных микобактерий (НТМ) многократно извлекаются из клинических образцов, в то время как большинство НТМ вообще когда-либо выделялись в клинических условиях [2].

НТМ интересуют врачей в связи с тем, что могут вызывать заболевания – микобактериозы, клинически схожие с туберкулезом. Для решения задач, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой микобактериозов, необходим комплексный подход с оценкой экологических характеристик, способствующих росту НТМ в почве и воде, детальной оценкой систем водораспределения и источников воды для обнаружения НТМ и определения видового разнообразия, а также исследование факторов риска хозяина и бактерий, участвующих в патогенезе микобактериоза [3]. Выявление географических скоплений болезней часто дает представление об основных механизмах передачи заболеваний в популяции. Прямая передача от пациента к пациенту патогенных видов НТМ описана только в популяции пациентов с муковисцидозом [4].

В последние годы при исследовании биологического материала пациентов с подозрением на туберкулез всё чаще выявляют нетуберкулезные микобактерии. И у врачей сразу же возникают вопросы: «Что делать?», «Это патогенные микобактерии или нет?», «Ставим диагноз «Микобактериоз» или нет?», «Будем лечить или только наблюдать?», «Чем и как долго лечить?». Вопросов больше, чем ответов [8].

Накопление знаний и опыта в отношении микобактериозов, совершенствование видовой идентификации МБ приводит к регулярному пополнению списка патогенных для человека НТМ [9]. Например, во многих литературных источниках прошлых лет *M. gordonae* характеризуется как самый частый сапрофит среди НТМ. В исследованиях, опубликованных в последние 10 лет, этот микроб фигурирует как представитель условно-патогенной флоры, который способен вызывать заболевание, пусть даже в крайне редких случаях [10].

Отмечено, что в странах, где снижается уровень туберкулеза (ТБ), растет заболеваемость микобактериозами [11]. Не исключено, что «освобождается ниша» для НТМ в связи с уменьшением количества пациентов с ТБ [12]. НТМ являются повсеместно распространенными компонентами почвенной и водной микробиоты. Проведенное международное исследование распространенности микобактериозов показало заметные региональные различия в изоляции видов НТМ [5]. Причем различия в видовом составе выделяемых НТМ наблюдаются и в разных областях Республики Беларусь [6, 7].

Цель исследования

Оценить видовое разнообразие и частоту выделения НТМ у пациентов противотуберкулезных организаций Гомельской области.

Материал и методы

Исследование проведено на базе бактериологической лаборатории учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница». Проанализированы 1057 культур микобактерий, выделенных из биологических образцов пациентов противотуберкулезных организаций Гомельской области, обследованных при подозрении на туберкулез, в период с 2015 по 2019 гг. Из мокроты получено 992 изолята НТМ, ткани легкого (послеоперационный материал) – 27, промывных вод бронхов – 18, плевральной жидкости – 6, мочи и кала – по 5, гноя – 3, крови – 1.

Для детекции микобактерий проводили микроскопическое исследование мазка осадка диагностического материала с окраской по Цилю – Нильсену, посев образца на плотные питательные среды (Левенштейна – Йенсена) и в жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960. После выделения культуры микобактерий проводили первичную идентификацию (дифференциация микобактерий туберкулеза (МБТ) и НТМ) на основе фенотипических тестов (культуральные и биохимические тесты, микроскопическое исследование выделенной культуры по Цилю-Нильсену для оценки морфологии клеток и наличия кордфактора) и иммунохроматографического экспресс-теста SD Bioline TB Ag MPT64 Rapid test Standard Diagnostics (Корея). На втором этапе идентификации устанавливали видовую принадлежность НТМ с использованием ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) GenoType® Mycobacterium CM и GenoType® Mycobacterium AS в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета «Statistica», 10.0 с использованием методов описательной статистики, критерия x^2. Для относи-

тельных значений определяли 95 % доверительный интервал (95 % ДИ min-max) методом Клоппера-Пирсона.

Результаты и обсуждение

На протяжении последних 10 лет в Республике Беларусь наблюдается неуклонное снижение заболеваемости ТБ [13]. В 2019 г. уровень заболеваемости по стране составил 18,3 на 100 тыс. населения, в то время как в Гомельской области этот показатель остается на уровне 26,5 (рисунок 1). В течение более чем 40 лет Гомельская область является самым большим резервуаром ТБ-инфекции в стране.

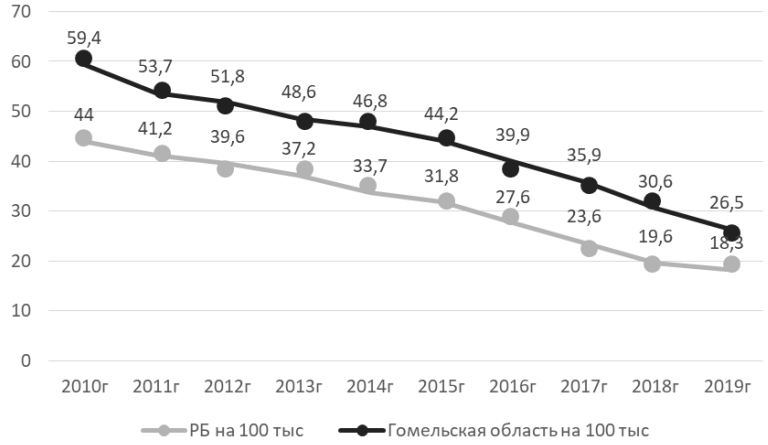


Рисунок 1 - Заболеваемость туберкулезом в Республике Беларусь и Гомельской области в период с 2010 по 2019 гг.

При этом на фоне снижения заболеваемости ТБ растет число обнаруженных НТМ и диагностированных микобактериозов (рисунок 2).

Если в 2010 году в Гомельской области было идентифицировано всего 29 культур НТМ, то в 2019 г. количество выделенных культур составило 291 (в 10 раз больше).

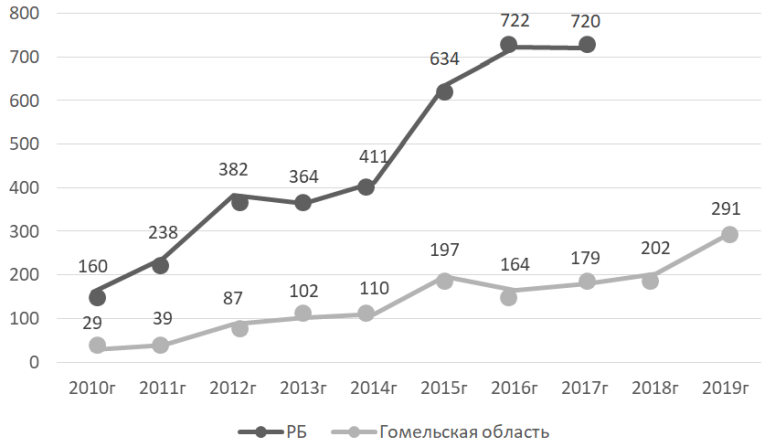


Рисунок 2 - Выделение культур НТМ в Республике Беларусь и Гомельской области в период с 2010 по 2019 гг.

В период с 2015 по 2019 гг. получено 1057 изолятов НТМ от 508 пациентов. Всего выделено 13 видов. К группе медленнорастущих по классификации E. Runyon (1959) относились 7 видов (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*), к быстрорастущим – 5 видов *(M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. smegmatis*, *M. phlei)*. Всегда ассоциируется с развитием заболевания человека неоднократное выделение *M. avium*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. abscessus* [2, 8, 11, 12]. Иногда при определенных условиях причиной заболевания становятся *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*, *M. chelonae*. Крайне редко заболевание вызывают *M. fortuitum* и *M. gordonae*. *M. smegmatis* и *M. phlei* являются сапрофитами.

Наиболее распространенными были НТМ, принадлежащие комплексу МАС (*M. avium* и *M. intracellulare)* – 674 изолята (63,7 %; 60,79-66,67). Второе место заняли *M. gordonae* – 81 культура (7,66 %; 6,13-9,43). Однократное выделение НТМ данного вида, как правило, расценивается как носительство или контаминация. Проведенное в Гомельской области исследование в 2009-2012 гг. указывает на *M. gordonae,* в случае неоднократного выделения у одного пациента, как на этиологический фактор микобактериоза [14]. На третьем месте – быстрорастущие *M. fortuitum* – 80 изолятов (7,57 %; 6,05-9,33). Не удалось идентифицировать вид НТМ в 68 случаях – 6,43 %; 5,03-8,08 (таблица 1).

Однократно НТМ выделены у 288 пациентов. Среди изолятов преобладали МАС (26 %; 19,65-33,24). На втором месте – *M.fortuitum* (18,8 %; 13,21-25,35). На третьем месте – *M. gordonae* (14,6 %; 9,67-20,69). Абсолютные сапрофиты *M.phlei* и *M. smegmatis* многократно не выделялись.

Основным диагностическим критерием микобактериоза является 2 и более положительных посева с выделением НТМ одного вида из разных образцов мокроты или однократное получение НТМ из операционного материала, плевральной жидкости [15, 16].

Микобактериозы диагностировали только у пациентов с неоднократным обнаружением НТМ из разных образцов биологического материала. Исключение составили пациенты, у которых однократно НТМ получены из операционного материала и плевральной жидкости при наличии клинических симптомов. У 33 пациентов из операционного материала и плевральной жидкости были выделены 18 изолятов *M. avium,* 7 – *M. kansasii,* 8 – *M. xenopi*.

Многократное выделение НТМ одного вида (из 2 и более положительных посевов из разных образцов мокроты) наблюдалось у 190 пациентов, что составило 37,4 % (31,91-43,12) от всех пациентов, у которых идентифицированы НТМ. В 75,3 % (66,35-82,86) случаев получены МАС. Эти изоляты встречались достоверно чаще, чем совокупность других видов НТМ ($x^2 = 97,01$; $p < 0,001$). Второе место среди признанных этиологически значимыми заняли *M. xenopi* (6,3 %; 2,64-12,30). На третьем месте оказались *M. gordonae* (5,3 %; 1,98-10,92). Природным резервуаром этого вида НТМ являются водопроводная вода, вода бассейнов, ассоциация с заболеванием микобактериозом наблюдается редко. По литературным данным, выделение *M. kansasii*, *M.malmoense*, *M. abscessus* всегда ассоциируется с развитием заболевания человека. По нашим данным, эти НТМ причиной микобактериоза выступили в единичных случаях: 3,2 % (0,81-8,03), 0,5 % (0,05-3,84) и 1,6 % (0,17-5,65) соответственно.

У 18 пациентов выявлено сочетание НТМ + МБТ. Во всех случаях был установлен диагноз туберкулеза и пациенты получали лечение в соответствии с чувствительностью идентифицированной МБТ, при этом в 16 случаях наблюдалось однократное выделение сочетанных культур.

Сочетание НТМ + НТМ наблюдалось в 13 случаях, многократное выделение было у 1 пациента (*M. avium* и *M. intracellulare*).

Таблица 1 – Частота выделения различных видов НТМ

Вид НТМ	Число выделенных изолятов НТМ								
	всего			многократно			однократно		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Медленнорастущие									
MAC	674	63,7	60,79-66,67	143	75,3	66,35-82,86	75	26,0	19,65-33,24
M. gordonae	81	7,66	6,13-9,43	10	5,3	1,98-10,92	42	14,6	9,67-20,69
M.xenopi	45	4,28	3,12-5,66	12	6,3	2,64-12,30	7	2,4	0,71-5,84
M.kansasii	40	3,78	2,72-5,12	6	3,2	0,81-8,03	10	3,5	1,30-7,28
M.scrofulaceum	15	1,42	0,8-2,33	3	1,6	0,17-5,65	4	1,4	0,23-4,30
M.malmoense	6	0,57	0,21-1,23	1	0,5	0,05-3,84	3	1,0	0,11-3,75
Быстрорастущие									
M.fortuitum	80	7,57	6,05-9,33	8	4,2	1,36-9,50	54	18,8	13,21-25,35
M.phlei	12	1,14	0,59-1,98				12	4,2	1,73-8,20
M.abscessus	22	2,08	1,31-3,13	3	1,6	0,17-5,65	10	3,5	1,30-7,28
M.chelonae	13	1,23	0,66-2,09	1	0,5	0,05-3,84	9	3,1	1,09-6,81
M. smegmatis	1	0,09	0,02-0,53				1	0,3	0,05-2,55
Вид не определен	68	6,43	5,03-8,08	3	1,6	0,17-5,65	61	21,2	15,32-28,01
Всего	**1057**			**190**			**288**		

Частота выделения изолятов на плотной и жидкой питательной средах была практически одинаковой (таблица 2). Это отличается от результатов исследования в предыдущие годы [14]. Достоверно чаще выделяли в жидкой питательной среде *M. gordonae* (x^2 = 16,9; p < 0,001), *M.fortuitum* (x^2 = 14,55; p < 0,001), *M.abscessus* (x^2 = 12,19; p < 0,001). При обнаружении в осадке мокроты при окраске по Цилю-Нильсену кислотоустойчивых бактерий диагностический материал с целью ускорения процесса диагностики и видовой идентификации, минуя этап посева, подвергали исследованию с использованием ДНК-стрипов. Таким образом идентифицированы 204 изолята НТМ.

Таблица 2 – Частота выделения различных видов НТМ в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960 и на плотных питательных средах Левенштейна-Йенсена

Вид НТМ	BACTEC			ППС		
	n	%	ДИ	n	%	ДИ
Медленнорастущие						
M.avium, n = 502	226	45,0	39,27-50,86	194	38,6	33,08-44,43
M.intracellulare, n = 172	82	47,7	37,75-57,72	61	35,5	26,29-45,45
M. gordonae, n = 81	49	60,5	45,60-74,11	23	28,4	16,48-42,92
M.xenopi, n = 45	21	46,7	27,65-66,40	16	35,6	18,45-55,77
M.kansasii, n = 40	21	52,5	31,68-72,71	17	42,5	23,08-63,73
M.scrofulaceum, n = 15	6	40,0	11,69-74,38	2	13,3	0,7-48,63
M.malmoense, n = 6	4	66,7	14,35-98,1	2	33,3	1,87-85,64
Быстрорастущие						
M.fortuitum, n = 80	24	30,0	17,72-44,73	48	60,0	45,01-73,76
M.phlei, n = 12	3	25,0	3,03-65,62	9	75,0	34,47-96,96
M.abscessus, n = 22	5	22,7	5,26-52,01	15	68,2	38,77-89,76
M.chelonae, n = 13	1	7,8	0,03-44,9	7	53,8	18,87-86,17
M. smegmatis, n = 1	1					
Всего, n = 1057	**461**	43,6	39,67-47,61	**392**	37,0	33,27-41,01

Заключение

Таким образом, ежегодно на фоне снижения заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь, в том числе и в Гомельской области растет число обнаруженных НТМ и диагностированных микобактериозов. Из нескольких десятков известных НТМ около 50 могут быть патогенными для человека. В Гомельской области из 13 идентифицированных видов НТМ 11 могут быть причиной развития микобактериоза. Среди видового разнообразия НТМ наиболее часто выделяются *M. avium* и *M. intracellulare* (со значительным отрывом от остальных), *M. gordonae* и *M. fortuitum.* О развитии микобактериоза свидетельствует наличие 2 и более положительных посевов из разных образцов биологического материала. Многократное выделение НТМ одного вида (из 2 и более образцов) наблюдалось у 190 пациентов, что составило 37,4 % (31,91-43,12) от всех пациентов, у которых выделены НТМ. В 75,3 % (66,35-82,86) случаев получены МАС. Второе место среди признанных этиологически значимыми заняли *M. xenopi* (6,3 %; 2,64-12,30). На третьем месте оказались *M. gordonae* (5,3 %; 1,98-10,92), которые ранее рассматривались как сапрофиты. В отличие от других НТМ *M. gordonae* достоверно чаще выделяли в жидкой питательной среде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mycobacterium. List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature. [Electronic database]. [дата обращения: 2020 Март 19]. Available from: https://www.bacterio.net/genus/mycobacterium
2. Шульгина МВ, Нарвская ОВ, Мокроусов ИВ, Васильева ИА. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. Москва, РФ: НЬЮ-ТЕРРА; 2018. 104 с.
3. Parikh A, Vinnard C, Fahrenfeld N, Davidow AL, Patrawalla A, Lardizabal A, et al. Revisiting John Snow to Meet the Challenge of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019 Nov 1;16(21):42-50. doi: 10.3390/ijerph16214250
4. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, Foweraker J, Roddick I, Inns T, Reacher M, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2013;381(9877):1551-60. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60632-7

5. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, Beylis N, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42:1604-13. doi: 10.1183/09031936.00149212
6. Суркова ЛК, Скрягина ЕМ, Залуцкая ОМ, Борисенко ТД, Николенко ЕН, Кралько ВЯ. Микобактериоз легких: состояние проблемы в Республике Беларусь. В сб. научных трудов первого съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь: Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии. Минск. *Рецепт. 2018; Приложение*. С. 242-47.
7. Демидик СН, Вольф СБ, Алексо ЕН. Микобактериозы легких в практике врача фтизиатра. В кн: Современные технологии диагностики, терапии и реабилитации в пульмонологии: материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием и I Конференции Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины; 2019 Июль 11-12; Гродно, Беларусь; 2019. с. 18-19.
8. Рузанов ДЮ, Давидовская ЕИ, Буйневич ИВ, Дубровский АС, Бондаренко ВН, Яцкевич НВ. Двенадцать наиболее частых вопросов о нетуберкулезных микобактериях. *Рецепт.* 2019;22(2):244-58.
9. Tortoli E. Microbiological Features and Clinical Relevance of New Species of the Genus Mycobacterium. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(4):727-52. doi: 10.1128/CMR.00035-14
10. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2016;45:123–34. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.006
2. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2002;23:553-67. doi: 10.1016/S0272-5231(02)00019-9
3. Зимина ВН, Дегтярева СЮ, Белобородова ЕН, Кулабухова ЕИ, Русакова ЛИ, Фесенко ОВ. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* 2017;19(4):276-82. [дата обращения: 2020 Март 19]. Available from: https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cmac-2017-t19-n4-p276/cmac-2017-t19-n4-p276.pdf
4. Гуревич ГЛ, Калечиц ОМ, Кралько ВЯ, Белько АФ, Бобрукевич ЕЛ. Прогноз эпидемиологии туберкулеза в Республике Беларусь на ближайшие годы. В кн: Современные технологии диагностики, терапии и реабилитации в пульмонологии: материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием и I Конференции Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины; 2019 Июль 11-12; Гродно, Беларусь; 2019. с. 15-17.
5. Борисенко ТД. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериозов на основе совершенствования видовой идентификации микобактерий. *Лабораторная Диагностика. Восточная Европа.* 2015;1(15):77-86
6. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST
7. Бондаренко ВН, Штанзе ВА, Гопоняко СВ, Золотухина Л.В. Клинико-рентгенологическая характеристика микобактериозов легких. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2017; 2(52):38-43.

REFERENCES

1. Mycobacterium. List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature. [Electronic database]. [cited 2020 March 19]. Available from: https://www.bacterio.net/genus/mycobacterium
2. Shul'gina MV, Narvskaja OV, Mokrousov IV, Vasil'eva IA. Patogennye i uslovno-patogennye mikobakterii. [Pathogenic and opportunistic mycobacteria]. Moscow, RF: N''Ju-TERRA; 2018. 104 p.
3. Parikh A, Vinnard C, Fahrenfeld N, Davidow AL, Patrawalla A, Lardizabal A, et al. Revisiting John Snow to Meet the Challenge of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019 Nov 1;16(21):42-50. doi: 10.3390/ijerph16214250
4. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, Foweraker J, Roddick I, Inns T, Reacher M, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2013;381(9877):1551-60. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60632-7
5. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, Beylis N, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42:1604-13. doi: 10.1183/09031936.00149212
6. Surkova LK, Skrjagina EM, Zaluckaja OM, Borisenko TD, Nikolenko EN, Kral'ko VJa. Mikobakterioz legkih: sostojanie problemy v Respublike Belarus'. V sb. nauchnyh trudov pervogo s#ezda ftiziatrov i pul'monologov Respubliki Belarus': Sovremennye napravlenija razvitija respiratornoj mediciny i ftiziatrii. Minsk. *Recept. 2018; Prilozhenie.* P. 242-47. (in Russ.)
2. Demidik SN, Vol'f SB, Alekso EN. Mikobakteriozy legkih v praktike vracha ftiziatra. V kn: Sovremennye tehnologii diagnostiki, terapii i reabilitacii v pul'monologii: materialy respublikanskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem i I Konferencii Associacii russkogovorjashhih specialistov v oblasti respiratornoj mediciny; 2019 Jul 11-12; Grodno, Belarus'; 2019. P.18-19. (in Russ.)
3. Ruzanov DJu, Davidovskaja EI, Bujnevich IV, Dubrovskij AS, Bondarenko VN, Jackevich NV. Dvenadcat' naibolee chastyh voprosov o netuberkuleznyh mikobakterijah. *Recept.* 2019;22(2):244-58. (in Russ.)
4. Tortoli E. Microbiological Features and Clinical Relevance of New Species of the Genus Mycobacterium. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014; 27(4): 727-52. doi: 10.1128/CMR.00035-14.
5. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2016;45:12334. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.006.
6. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med 2002;23:553-67. doi: 10.1016/S0272-5231(02)00019-9
7. Zimina VN, Degtjareva SJu, Beloborodova EN, Kulabuhova EI, Rusakova LI, Fesenko OV. Mikobakteriozy: sovremennoe sostojanie problemy. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija.* 2017;19(4):276-82. https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cmac-2017-t19-n4-p276/cmac-2017-t19-n4-p276.pdf (in Russ.)
8. Gurevich GL, Kalechic OM, Kral'ko VJa, Bel'ko AF, Bobrukevich EL. Prognoz jepidemiologii tuberkuleza v Respublike Belarus' na blizhajshie gody. V kn: Sovremennye tehnologii diagnostiki, terapii i reabilitacii v pul'monologii: materialy respublikanskoj

nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem i I Konferencii Associacii russkogovorjashhih specialistov v oblasti respiratornoj mediciny; 2019 Jul 11-12; Grodno, Belarus'; 2019. p. 15-17. (in Russ.)

9. Borisenko TD. Differencial'naja diagnostika tuberkuleza i mikobakteriozov na osnove sovershenstvovanija vidovoj identifikacii mikobakterij. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa.* 2015;1(15):77-86 (in Russ.)
10. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST
11. Bondarenko VN, Shtanze VA, Goponyako SV, Zolotukhina LV. The clinical and x-ray features of pulmonary mycobacteriosis. *Problemy Zdorov'a i Ekologii.* 2017;2(52):38-43.

Поступила 06.05.2020
Received 06.05.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Буйневич Ирина Викторовна – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: bryllina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3241-4182

Рузанов Дмитрий Юрьевич – к.м.н., доцент, проректор по лечебной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0001-5291-4937

Золотухина Лариса Владимировна – заведующая бактериологической лабораторией У «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»; https://orcid.org/0000-0002-9188-4926

Бондаренко Василий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0003-2701-2207

Майсеенко Виктория Игоревна – ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0003-2133-4360

Журавлева Наталья Юрьевна – главный врач У «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»; https://orcid.org/0000-0003-3893-2404

Автор, ответственный за переписку:

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

Information about authors:

Irina V. Bujnevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: bryllina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3241-4182

Dmitry Yu. Ruzanov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-rector in charge of clinical work of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0001-5291-4937

Larisa V. Zolotuhina – Head of the Bacteriological Laboratory, Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital; https://orcid.org/0000-0002-9188-4926

Vasily N. Bondarenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0003-2701-2207

Victoria I. Majseenko – Assistant lecturer at the Department of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0003-2133-4360

Natalya Yu. Zhuravleva – Chief Medical Officer of Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital; https://orcid.org/0000-0003-3893-2404

Corresponding author:

Irina V. Bujnevich – e-mail: bryllina@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 85-90

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 85-90

НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕНСОМОТОРНОГО РЕАГИРОВАНИЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОРТОФОРИЕЙ И ГЕТЕРОТРОПИЕЙ

© О.В. ЛАРИОНОВА, Л.В. ДРАВИЦА

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ нейродинамических показателей сенсомоторного реагирования детей младшего школьного возраста с ортофорией и гетеротропией.

Материал и методы. Обследован 51 ребенок (102 глаза), возраст – 6-11 лет. Сформированы две группы, сопоставимые по возрасту и полу. В 1-ю группу вошли 20 пациентов (40 глаз) с ортофорией на фоне гиперметропии средней степени Hm 3,5 (2,3; 5,3) Дптр, 2-ю группу составили дети с содружественным сходящимся косоглазием на фоне гиперметропии средней степени Hm 4,25 (2,0; 6,5) Дптр – 31 пациент (62 глаза). Для изучения свойств нервной системы (НС) использовался аппаратно-программный комплекс «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», г. Иваново, http://neurosoft. com/ru). Были определены нейродинамические показатели сенсомоторного реагирования по методикам «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР), «Реакция различения» (РР), «Реакция на движущийся объект» (РДО), «Критическая частота слияния мельканий» (КЧСМ).

Результаты. Содружественное косоглазие у детей 2-й группы достоверно приводит к увеличению времени «ПЗМР», «РР» на 65,5 мс и 42,4 мс соответственно ($p < 0,05$) в сравнении с группой детей с ортофорией. Разность между показателями «РР» и «ПЗМР» у детей 1-й группы – 51,5 мс, 2-й группы – 28,4 мс подтверждает снижение скорости протекания нейродинамических процессов в НС у детей с гетеротропией. При исследовании по методике «РДО» время реакции в 1-й группе – -31 (-127; 50) мс, во 2-й группе – 22 (-29; 94) мс ($p = 0,000008$), положительное значение показателя времени реакции у детей 2-й группы является следствием преобладания у большинства обследуемых процессов торможения в центральной нервной системе.

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 центральной нервной системе. 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: *эзотропия, зрительное восприятие, функциональное состояние, нейродинамические показатели.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Ларионова ОВ, Дравица ЛВ. Нейродинамические показатели сенсомоторного реагирования детей младшего школьного возраста с ортофорией и гетеротропией. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;64(2):85-90.

NEURODYNAMIC INDICATORS OF THE SENSORIMOTOR RESPONSE OF PRIMARY SCHOOL AGE CHILDREN WITH ORTHOPHORIA AND HETEROTROPIA

© Olga V. Larionova, Lyudmila V. Dravitsa

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to analyze the neurodynamic indicators of the sensorimotor response of primary school age children with orthophoria and heterotropia.

Material and methods. 51 children (102 eyes) aged 6–11 were examined. 2 groups that could be compared in terms of age and sex were formed. The first group consisted of 20 patients (40 eyes) with orthophoria associated with moderate hypertropia of Hm 3.5 (2.3; 5.3) diopters, the second group included children with concomitant convergent strabismus associated with moderate hypertropia of Hm 4.25 (2.0; 6.5) diopters – 31 patients (62 eyes). To study the properties of the nervous system (NS), the computer appliance «NS-Psychotest» (LLC «Neurosoft», Ivanovo, http://neurosoft. com/ru) was used. The neurodynamic indicators of the sensorimotor response were identified with the techniques «Simple Visual Motor Response» (SVMR), «Discrimination reaction» (DR), «Moving Object Response» (MOR), «Critical Flicker-Fusion Frequency» (CFF).

Results. Concomitant strabismus in the children of the second group reliably leads to an increase in the time of SVMR, DR by 65.5 ms and 42.4 ms, respectively ($p < 0.05$), in comparison with the group of the children with orthophoria. The difference between the indices of DR and SVMR in the children of group 1 – 51.5 ms, of group 2 – 28.4 ms, verifies a decrease of the rate of the neurodynamic processes of the NS in the children with heretotropia. In the study with the MOR technique, the time of response in the first group was – -31 (-127; 50) ms, in the second group – 22 (-29; 94) ms ($p = 0.000008$), a positive value of the indicator of the response time in the children of the second group is a consequence of the prevalence of inhibition processes in the central nervous system in most the examined patients.

Conclusion. The obtained results show that the presence of heterotropia in the children of the second group reliably leads to decreased mobility of nervous processes and predominance of inhibition processes in the central nervous system. The combination of the low velocity of the response and expressed inertness of nervous processes in the children of the second group are indicative of a lack of coordination of the interrelations between the centers of the visual and motor analyzers.

Key words: *esotropia, visual perception, functional state, neurodynamic indicators.*

FOR CITATION:
Larionova OV, Dravitsa LV. Neurodynamic indicators of the sensorimotor response of primary school age children with orthophoria and heterotropia. *Problems of Health and Ecology=Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):85-90. (In Russ.)

Введение

В структуре заболеваемости органа зрения детей в Республике Беларусь косоглазие занимает 2-е место и составляет 17,4 % от всей офтальмологической патологии [1]. 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, а это в свою очередь отрицательно влияет на развитие таких мыслительных операций, как синтез, анализ, обобщение, восприятие и сравнение [2, 3]. Характерная особенность детей с косоглазием – значительное отставание в формировании познавательных интересов, наблюдается снижение количества и качества представлений о явлениях и предметах окружающего мира, что приводит к возникновению трудностей в обучении, снижению успеваемости [3, 4].

Проблема изучения функциональных состояний (ФС) является одной из важнейших в областях науки, которые исследуют динамику адаптационных процессов при взаимодействии с внешней средой. 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 влиять на особенности протекания нервных процессов [5, 6].

Нейродинамические показатели отражают ФС центральной нервной системы, 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 [7, 8].

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 [9, 10].

Цель исследования

Провести анализ нейродинамических показателей сенсомоторного реагирования детей младшего школьного возраста с ортофорией и гетеротропией.

Материал и методы

Нами был обследован 51 ребенок (102 глаза), возраст – от 6 до 11 лет (средний возраст – 8,6 ± 1,5 года), находившихся на диспансерном наблюдении и лечении в УЗ «Гомельская областная детская больница медицинской реабилитации» в 2018-2019 годах. Сформированы две группы, сопоставимые по возрасту и полу. Критериями формирования групп явились: рефракция и положение глазных яблок в орбите. В 1-ю группу вошли 20 пациентов (40 глаз) с ортофорией на фоне гиперметропии средней степени Hm 3,5 (2,3; 5,3) Дптр, 2-ю группу составили дети с содружественным сходящимся косоглазием на фоне гиперметропии средней степени Hm 4,25 (2,0; 6,5) Дптр – 31 пациент (62 глаза). Угол косоглазия у детей 2-й группы – 6 (3; 8,5)˚, с очковой коррекцией – 3 (0; 5)˚. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: определение остроты зрения с использованием проектора знаков фирмы Nidec (Япония) и таблицы Сивцева-Головина (без коррекции и с коррекцией), динамической и статической рефракции глаза при помощи авторефрактометра фирмы Nidec (Япония), резервов абсолютной и относительной акко-

модации, зрительной фиксации глаза, подвижности глазных яблок, угла косоглазия (без коррекции и с очковой коррекцией) по Гиршбергу и при помощи синоптофора СИНФ-1 (Украина), определение характера зрения с использованием четырёхточечного теста (без коррекции и с очковой коррекцией), также при помощи синоптофора 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, 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», «РДО», «КЧСМ».

ПЗМР 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 образом, подвижность и уравновешенность нервных процессов характеризуют основные свойства ФС НС (возбудимость, проводимость, лабильность) и определяют время ПЗМР [11].

Скорость ПЗМР дает возможность исследовать интегральные характеристики центральной нервной системы 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 центральной нервной системы на основании результатов ПЗМР можно использовать дополнительные показатели, критерии Т. Д. Лоскутовой и коэффициент точности Уиппла. На скорость сенсомоторной реакции оказывает влияние ФС организма. При низком ФС показатель скорости уменьшается (при этом время ПЗМР увеличивается). Т. Д. Лоскутова определила три количественных критерия, позволяющих характеризовать с различных сторон текущее ФС центральной нервной системы: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР) и уровень функциональных возможностей (УФВ). Для детей младшего школьного возраста нормальные значения показателей ФУС = 3,8-4,5, УР = 1-2, УФВ = 2-3,7.

Коэффициент точности Уиппла 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.

РР – 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 центральной нервной системе. В связи с более сложным процессом обработки сенсорной информации скорость РР меньше, чем скорость ПЗМР, то есть время, затраченное на осуществление РР, больше, чем на осуществление ПЗМР.

РДО 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.

КЧСМ – 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).

Результаты исследования обработаны статистически с помощью программы «Microsoft Excel» и «Statistica», 10.0. Распределение количественных параметров проверялось на соответствие закону нормального распределения при помощи W-критерия Шапиро-Уилка и визуально по гистограмме. В случае подчинения распределения переменных в группах нормальному закону их характеристики были представлены в виде M ± m, где M – среднее арифметическое значение, а m – стандартное отклонение. Если распределение в группах отличалось от нормального, применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me), первого (Q1) и третьего квартиля (Q3), что соответствует 25-у и 75-у процентилю; для оценки достоверности сдвига значений в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе детей, с наличием ортофории, время ПЗМР составило 300,5 (269,2; 220,2) мс, во 2-й группе – 366 (293,6; 431) мс. Значения ПЗМР у детей 2-й группы на 65,5 мс значимо превышают показатели детей 1-й группы ($p = 0,0012$), что указывает на выраженную инертность нервных процессов у детей с содружественным сходящимся косоглазием.

ФУС, УР и УФВ у всех детей были в пределах возрастной нормы, однако у детей 2-й группы все показатели характеризовались уменьшением их значений. ФУС детей 2-й группы был на 0,2 меньше, чем у детей 1-й группы (4 (3,4; 4,7) и 3,8 (3,5; 4,1) соответственно) ($p = 0,1$), показатель УР у детей 2-й группы значимо ниже – на 0,3, чем у детей 1-й группы (1,6 (1,3; 2,1) и 1,3 (0,9; 1,7) соответственно) ($p = 0,041$), значение УФВ также были значимо ниже – на 0,3 у детей 2-й группы (2,9 (2,6; 3,5) и 2,6 (2,2; 3) соответственно) ($p = 0,049$), что свидетельствует о большей склонности детей с ортофорией проявлять адаптивные реакции организма и способности центральной нервной системы формировать в соответствии с задачей функциональную систему и удерживать ее продолжительное время.

Коэффициент точности Уиппла у детей 1-й группы составил 0,94 (0,9; 1), у детей 2-й группы – 0,86 (0,8; 0,9) ($p = 0,005$), показатель отражает степень устойчивости внимания, обусловленного в свою очередь силой и уравновешенностью нервных процессов. Установленный факт свидетельствует о достоверном снижении у детей 2-й группы на 0,08 скорости восприятия, обработки информации и принятия решений.

Время РР во 2-й группе детей значимо больше – на 42,4 мс, чем у детей 1-й группы (394,4 (440,7; 457,4) и 352 (311,5; 391,9) мс соответственно) ($p = 0,0019$), что указывает на достоверное снижение подвижности нервных процессов у детей 2-й группы.

Разность между показателями РР и ПЗМР детей 1-й группы – 51,5 мс, детей 2-й группы – 28,4 мс, что свидетельствует о большей скорости протекания нейродинамических процессов в НС детей 1-й группы.

При исследовании по методике РДО время реакции в 1-й группе – -31 (-127; 50) мс, во 2-й группе – 22 (-29; 94) мс ($p = 0,000008$). Положительное значение показателя времени РДО у детей 2-й группы является следствием преобладания у большинства обследуемых процессов торможения в центральной нервной системе. Отрицательное значение показателя времени РДО у детей 1-й группы является свидетельством преобладающей реакции НС в виде дисбаланса течения нервных процессов в сторону возбуждения в ответ на предложенную нагрузку.

Средние показатели теста КЧСМ во 2-й группе детей достоверно превышали таковые в 1-й группе при тестировании как

возрастающей, так и убывающей частоты (40,2 (34; 40,8) и 31,9 (28; 39,8) Гц соответственно), что указывает на низкую скорость реагирования и высокий уровень психоэмоционального напряжения (p = 0,039).

Заключение

1. Содружественное косоглазие у детей 2-й группы достоверно приводит к увеличению времени ПЗМР, РР на 65,5 и 42,4 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.

2. Разность между показателями РР и ПЗМР у детей 1-й группы – 51,5 мс, 2-й группы – 28,4 мс свидетельствует о снижении скорости протекания нейродинамических процессов в НС у детей с гетеротропией. Сочетание низкой скорости реакции и выраженной инертности нервных процессов у детей 2-й группы, указывает на рассогласование взаимоотношений между центрами зрительного и моторного анализаторов.

3. Наличие эзотропии у детей 2-й группы является причиной изменения зрительной экстраполяции, что приводит к значимому снижению подвижности нервных процессов и преобладанию тормозных процессов в центральной нервной системе (положительное значение показателя времени РДО – 22 (-29; 94) мс) (p < 0,05).

4. 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 детей младшего школьного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красильникова ВЛ Структура глазной патологии среди детского населения Республики Беларусь. *Офтальмология. Восточная Европа.* 2012;3: 105-109.
2. 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;109:124-31. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.08.012
3. Дорджиева ДБ, Бадмаева ИА, Карлова СВ, Лиджигоряева ЦВ Возрастные различия времени зрительно-моторной реакции у школьников. *Наука Вчера, Сегодня, Завтра.* 2017;7(41):6-10.
4. 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):312-22. doi: 10.17516/1997-1389-0028
5. Байгужин ПА, Шибкова ПА Функциональное состояние центральной нервной системы при воздействии слабоструктурированной информации. *Человек. Спорт. Медицина.* 2017;17(S):32-42. doi: 10.14529/hsm17s04
6. Черевикова ИА, Ярославцева ИВ Функциональное состояние студентов бакалавриата. *Известия Иркутского Государственного Университета. Сер. Психология.* 2017;21:99-104. doi: 10.34014/2227-1848-2019-3-38-51
7. 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:10.1097/OPX.0000000000001105
8. Дубровинская НВ Психофизиологическая характеристика подросткового возраста. *Физиология Человека.* 2015;41(2):113-22.
9. Николаева ЕН, Колосова ОН Физиологическая оценка состояния центральной нервной системы студентов в период учебной деятельности. *Наука и Образование.* 2017;3:96-100.
10. 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: 10.1177/0018720817733101
11. 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: 10.34014/2227-1848-2019-3-38-51
12. 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: 10.7868/S0131164616060199

REFERENCES

1. Krasilnikova VL. Struktura glaznoy patologii sredi detskogo naseleniya Respubliki Belarus Oftalmologiya. *Vostochnaya Evropa.* 2012;3:105-109. (in Russ.)
2. 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;109:124-31. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.08.012
3. Dordzhieva DB, Badmaeva IA, Karlova SV, Lidzhigoryaeva CV Vozrastnye razlichiya vremeni zritel'no-motornoj reakcii u shkol'nikov. *Nauka Vchera, Segodnya, Zavtra.* 2017;7(41):6-10. (in Russ.)
4. 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):312-22. doi: 10.17516/1997-1389-0028.
5. Bajguzhin PA, Shibkova PA Funkcional'noe sostoyanie central'noj nervnoj sistemy pri vozdejstvii slabostrukturirovannoj informacii. *Chelovek. Sport. Medicina.* 2017;17(S): 32-42. doi: 10.14529/hsm17s04 (in Russ.)
6. Cherevikova IA, Yaroslavceva IV Funkcional'noe sostoyanie studentov bakalavriata. *Izvestiya Irkutskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Ser. Psi-*

hologiya. 2017;21:99-104. doi: 10.34014/2227-1848-2019-3-38-51(in Russ.)
7. 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: 10.1097/OPX.0000000000001105
8. Dubrovinskaya NV Psihofiziologicheskaya harakteristika podrostkovogo vozrasta. *Fiziologiya Cheloveka.* 2015;41(2):113-22. (in Russ.)
9. Nikolaeva EN, Kolosova ON Fiziologicheskaya ocenka sostoyaniya central'noj nervnoj sistemy studentov v period uchebnoj deyatel'nosti. *Nauka i Obrazovanie.* 2017;3:96-100. (in Russ.)
10. 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: 10.1177/0018720817733101
11. Ignatova YUP, Makarova II, Yakovleva KN, Aksenova AV Zritel'no-motornye reakcii kak indikator funkcional'nogo sostoyaniya central'noj nervnoj sistemy. *Ul'yanovskij Mediko-Biologicheskij Zhurnal.* 2019;3:38-51. doi: 10.34014/2227-1848-2019-3-38-51 (in Russ.)
12. Tarasova OL, Kazin EM, Fedorov AI Kompleksnaya ocenka nejrodinamicheskih i vegetativnyh pokazatelej u podrostkov: vozrastnye, gendernye i tipologicheskie osobennosti. *Fiziologiya Cheloveka.* 2017;43(1):45-54. doi: 10.7868/S0131164616060199

Поступила 25.02.2020
Received 25.02.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:
Ларионова Ольга Валерьевна – ассистент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», аспирант 3 года заочной формы обучения; e-mail: o.lari@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3058-9891
Дравица Людмила Владимировна – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: dravitsa_lv@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-8277-0807

Автор, ответственный за переписку:
Ларионова Ольга Валерьевна – e-mail: o.lari@mail.ru

Information about authors:
Olga V. Larionova – Assistant lecturer at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology of the EI «Gomel State Medical University», 3-year postgraduate extramural student; e-mail: o.lari@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3058-9891
Lyudmila V. Dravitsa – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: dravitsa_lv@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-8277-0807

Corresponding author:
Olga V. Larionova – e-mail: o.lari@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 91-96

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 91-96

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У КРЫС: ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ В ПЕРВЫЕ 48 ЧАСОВ ПОСЛЕ ЛИГИРОВАНИЯ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

© Н.А. НИКУЛИНА[1], Э.А. ДОЦЕНКО[2], А.М. НЕРОВНЯ[2], Д.П. САЛИВОНЧИК[1], Э.Н. ПЛАТОШКИН[1], Н.В. НИКОЛАЕВА[1], С.П. ТИШКОВ[1]

[1]УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить особенности моделирования и дать морфофункциональную оценку течения экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ) у крыс в первые 48 часов после лигирования левой коронарной артерии (ЛКА).

Материал и методы. ЭИМ воспроизводился по методике Selye H. [1], в модификации Jian Ye [2] путем лигирования ЛКА у 24 крыс линии Вистар. Выполнялись электрокардиографическое, гистологическое, биохимическое исследования. Контрольная группа – 7 ложнооперированных животных, у которых вскрывалась грудная клетка без манипуляций на ЛКА.

Результаты. Через 5-15 минут после лигирования ЛКА наблюдается ишемическое изменение комплекса (Q)RST по типу монофазной кривой. Зубец Q появился на ЭКГ через 1 час ЭИМ в 20 % случаев, через 7 часов – в 88 % случаев, в 100 % случаев – через 27 часов и сохраняется к 48 часам ЭИМ. Гистологически в первые 7 часов наблюдается острая альтерация миокарда с последующим к 27 часам количественным увеличением диффузно расположенных некротизированных кардиомиоцитов (КМЦ) и появлением к 48 часам четкой зоны коагуляционного некроза; что сопровождается соответствующими изменениями уровня тропонина I.

Заключение. Течение ЭИМ после лигирования ЛКА характеризуется стадийностью изменений миокарда, сходной с таковой у человека, что дает предпосылки к возможной экстраполяции на человека результатов проводимых исследований.

Ключевые слова: *экспериментальный инфаркт миокарда, крыса, лигирование коронарной артерии.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Никулина НА, Доценко ЭА, Неровня АМ, Саливончик ДП, Платошкин ЭН, Николаева НВ, Тишков СП. Экспериментальный инфаркт миокарда у крыс: особенности моделирования и течения в первые 48 часов после лигирования коронарной артерии. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;64(2):91-96.

EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION IN RATS: FEATURES OF MODELING AND COURSE WITHIN THE FIRST 48 HOURS AFTER CORONARY ARTERY LIGATION

© NATALYA A. NIKULINA[1], EDWARD A. DOTSENKO[2], ALEXANDER M. NEROVNYA[2], DMITRY P. SALIVONCHIK[1], ERIC N. PLATOSHKIN [1], NATALYA V. NIKOLAEVA[1], SERGEI P. TISHKOV[1]

[1]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to identify the features of modeling and give a morphofunctional assessment of the course of experimental myocardial infarction (EMI) in rats within the first 48 hours after ligation of the left coronary artery (LCA).

Material and methods. EMI was reproduced according to the method of H. Selye [1] in Jian Ye`s modification [2] by means of LCA ligation in 24 Wistar rats. Electrocardiographical, histological, biochemical studies were performed. The control group consisted of 7 falsely operated animals in which the chest had been opened without manipulation on the LCA.

Results. 5-15 minutes after LCA ligation, an ischemic change in the (Q)RST complex was observed as a monophasic curve. The Q wave appeared on the EGG after 1 hour of EMI in 20% cases, after 7 hours in 88% cases, in 100% cases after 27 hours and remained by 48 hours of EMI. Histologically, within the first 7 hours there was acute alterative myocardial damage followed by a quantitative increase in diffusely located necrotic cardiomyocytes (CMC) by 27 hours and the appearance of a clear zone of coagulation necrosis by 48 hours; which was accompanied by corresponding changes in the level of troponin I.

Conclusion. The course of EIM after LCA ligation is characterized by the staging of myocardial changes similar to that in humans, which provides a prerequisite for possible extrapolation of the results of the studies to humans.

Key words: *experimental myocardial infarction, rat, ligation of the coronary artery.*

FOR CITATION:
Nikulina NA, Dotsenko EA, Nerovnya AM, Salivonchik DP, Platoshkin EN, Nikolaeva NV, Tishkov SP. Experimental myocardial infarction in rats: features of modeling and course within the first 48 hours after ligation of the coronary artery. *Problems of Health and Ecology=Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):91-96. (In Russ.)

Введение

Изучение наиболее оптимальных моделей ЭИМ исходя из возможностей их воспроизведения и экстраполяции результатов сохраняет свою актуальность в связи с продолжающимися исследованиями вариантов лечения инфаркта миокарда [3]. В качестве экспериментальных животных используются кролики, собаки, крысы, мыши, свиньи. Использование крысы имеет преимущества: 1) хирургическое вмешательство легко выполнимо и не требует сложного оборудования; 2) приобретение и уход за крысами экономически выгодно, можно выполнить достаточное количество исследований; 3) сердце крысы имеет небольшие размеры, поэтому его можно исследовать полностью [4, 5].

ЭИМ у крыс может быть вызван: электрокоагуляцией миокарда; фармакохимическими средствами и гормональными препаратами (введение изадрина, адреналина); длительным кормлением богатой насыщенными жирами и холестерином пищей; посредством лигирования коронарной артерии с использованием искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и без нее.

Преимуществом методики лигирования ЛКА без использования ИВЛ является возможность перевязывать артерию в строго определенном месте с постоянными по локализации получаемыми результатами без применения дорогостоящего оборудования для проведения ИВЛ, что является экономически выгодно, сокращает длительность операции [5].

Цель исследования

Выявить особенности моделирования и дать морфофункциональную оценку течения ЭИМ у крыс в первые 48 часов после лигирования ЛКА.

Материалы и методы

Объектом экспериментального исследования стала 31 крыса линии Вистар массой 200–250 г обоего пола в возрасте от 9 месяцев до 1 года, находящаяся в стандартных условиях вивария. Из них 24 крысы были прооперированы согласно методике воспроизведения ЭИМ с появлением через 5-15 минут на электрокардиограмме (ЭКГ) изменения комплекса (Q)RST по типу монофазной кривой. Контрольную группу с целью исключения возможности влияния оперативного вмешательства на миокард составили 7 ложнооперированных животных, у которых была вскрыта грудная клетка без перевязки ЛКА. При моделировании ЭИМ среди оперированных животных общая летальность составила 26,4 %. Работа выполнялась на базе Научно-исследовательской части Белорусского государственного медицинского университета и проводилась в соответствии с этическими требованиями Хельсинской декларации (пересмотр 2000 г).

ЭИМ у крыс путем лигирования ЛКА воспроизводился по адаптированной нами методике Selye H. с соавт., 1960 г. [1], с учетом модификации Jian Ye с соавт.,1997 г. [2]. С целью достаточной наркотизации животного и отсутствия при этом значимого влияния наркоза на ход операции опытным путем нами была подобрана и отработана комбинация 1 % раствора тиопентала натрия (40 мг/кг внутрибрюшинно) и 5 % раствора трамадола (0,03 мл/100 г, внутримышечно) (патент РБ на изобретение № 22859, Никулина Н.А., Доценко Э.А.). После наркотизации животное фиксировалось к операционному столику. Слева на передней поверхности грудной клетки выстригалась шерсть, кожа обрабатывалась септоцидом Р. На живот крысы накладывалась давящая повязка. Производился разрез кожи и отсепаровывание ее от нижележащих грудных мышц, на которые затем накладывали кисетный шов. После этого гладилками разъединяли межреберные мышцы, расширяли рану с помощью ранорасширителя. При необходимости аккуратно заправляли в рану вышедшее легкое, вскрывали перикард. Затем легким давлением пальцев на грудную клетку с обеих сторон выводили сердце наружу (для фиксации его вне грудной клетки требуется помощь ассистента). Под ЛКА атравматической иглой ½ 10 мм подводилась лигатура (викрил 5-0). Вход иглы осуществлялся на 1 мм ниже края ушка левого предсердия, далее через толщу миокарда перпендикулярно оси сердца, выход – прибли-

зительно через 3-4 мм, не заходя за бороздку на правые отделы сердца. Лигатура затягивалась с помощью 3 узлов, сердце возвращалось в грудную клетку, извлекался ранорасширитель. Одновременно с затягиванием кисетного шва легким давлением с двух сторон на грудную клетку удалялся воздух, устранялся пневмоторакс, крыса начинала дышать. Снималась давящая повязка. Реанимационные мероприятия проводились путем прекардиального удара в грудную клетку спереди, непрямого массажа сердца, легкого атравматического потягивания животного за язык. Наиболее часто на 5-й минуте и на 20-25-й минуте ЭИМ по данным ЭКГ у животных наблюдалось возникновение рецидивирующей желудочковой тахикардии. После стабилизации состояния животного рана обрабатывалась бициллином и орошалась 0,9 % раствором хлорида натрия, на кожу накладывались узловые швы, удалялся воздух, рана обрабатывалась септоцидом Р. Животное освобождалось от фиксации, укладывалось на живот в клетку с опилками.

Таким образом, общая продолжительность операции после хорошего освоения техники занимала 15-20 минут, грудная клетка оставалась открытой 45-60 секунд, что позволяло использовать неингаляционный наркоз. Животные просыпались после операции через 15-20 минут. Благоприятному течению послеоперационного периода способствовало применяемое нами бережное разъединение мышц, отсутствие касания иглой правых отделов сердца, использование специально подобранного наркоза, обработка раны бициллином, пристальное наблюдение за животным в течение 30 минут после операции.

В группе ложнооперированных крыс оперативное вмешательство проводилось так же, как у крыс с ЭИМ, только после выведения сердца из грудной клетки и его фиксации лигатура не накладывалась, сердце без каких-либо манипуляций возвращалось назад, и далее операция продолжалась по описанной выше методике.

Электрокардиографическое исследование выполнялось через 5-15-20 минут, затем каждый час до 7-го часа после лигирования ЛКА, а также через 27 и 48 часов ЭИМ во II отведении путем подкожного наложения игольчатых электродов в области конечностей.

Гистологическое исследование миокарда левого желудочка проводилось через 7, 27 и 48 часов ЭИМ. Материал фиксировали в 10 % формалине, затем окрашивали гематоксилином и эозином; MSB [6].

Взятие венозной крови проводилось через 7, 27 и 48 часов ЭИМ из вены у наружного угла глаза с последующим автоматическим определением тропонина I с использованием диагностического набора VIDAS Troponin I Ultra (Biomerieux, France).

Результаты обработаны с помощью программы «Statistica», 6.0 (StatSoft. Inc., USA) с использованием методов непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни для независимых групп). Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (25-й, 75-й процентили) [7].

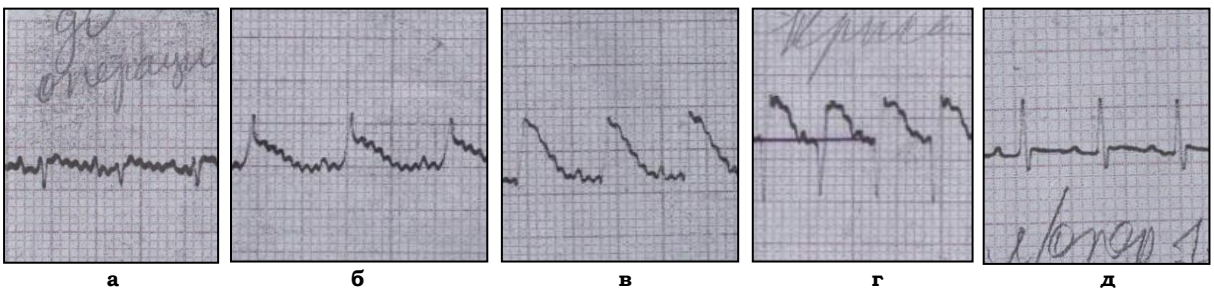
Результаты и обсуждение

В норме на ЭКГ у крысы во II отведении определяются зубцы P, R, S, T; зубец Q и сегмент ST отсутствуют, зубец S сразу переходит в зубец T.

Через 5-15 минут после перевязки ЛКА увеличивается амплитуда и длительность зубца T (ишемия миокарда); наблюдается подъем интервала ST выше изолинии с последующим, к 15-30-й минуте, слиянием зубцов R и T по типу монофазной кривой (рисунок 1а-в).

Появление зубца Q наблюдалось нами через 1 час после лигирования только на 1 ЭКГ из 5 сделанных (20 %), на 1 из 4 ЭКГ через 2 часа

(25 %); на 1 из 3 ЭКГ через 4 часа (33 %); на 21 ЭКГ из 24 через 7 часов (88 %) и на всех ЭКГ на 1-е сутки (через 27 часов) ЭИМ (100 %) (рисунок 1г).



а **б** **в** **г** **д**

а – ЭКГ интактной крысы; б – через 5 минут, в – через 20 минут, г – через 27 часов в группе ЭИМ, д – через 27 часов в группе ложнооперированных (II отв., амплитуда 10 мм/мВ, скорость движения ленты 50 мм/с)

Рисунок 1 – Изменение ЭКГ оперированной крысы в динамике

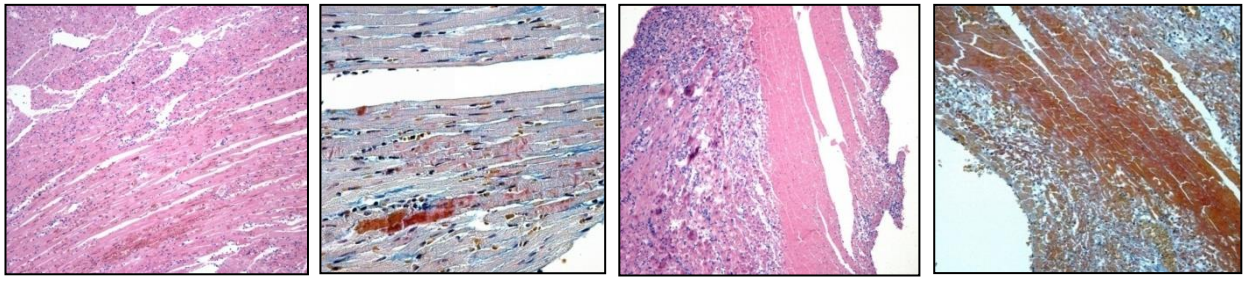
В группе ложнооперированных через 27 часов после оперативного вмешательства на всех ЭКГ зубец Q отсутствует, имеется зубец S (рисунок 1д).

Через 48 часов ЭИМ наблюдается большой по амплитуде и продолжительности зубец Q. Зубец Т становится несколько меньше по амплитуде и продолжительности и часто имеет косонисходящий вид.

Гистологически на 7-м часу в зоне ишемии имеют место однотипные острые альтеративные изменения КМЦ в виде сегментарных и субсегментарных контрактур, глыбчатого распада миофибрилл с мелкими фокусами миоцитолиза на фоне межуточного отека и полнокровия сосудов.

Через 27 часов ишемия носит трансмуральный характер, саркоплазма КМЦ характеризуется выраженной оксифилией, нечеткостью поперечной исчерченности. Отмечаются сегментарные и субсегментарные контрактуры, распад миофибрилл на глыбки в результате очагового лизиса. В КМЦ имеют место участки неравномерного окрашивания с зонами гиперэозинофилии. В гистологических срезах при окраске MSB определяются мелкие очаги малиново-красного окрашивания КМЦ (рисунок 2 а-б). В перифокальных отделах ишемии формируется зона неравномерного полнокровия сосудов, где в интерстии появляются очаговые скопления сегментоядерных лейкоцитов.

Через 48 часов наблюдаются классические гистологические признаки трансмурального инфаркта: изменения КМЦ по типу коагуляционного некроза – гиперэозинофилия КМЦ с гомогенезацией их цитоплазмы и кариолизисом. В перифокальных отделах ишемии формируется зона неравномерного полнокровия сосудов. В интерстии этой зоны появляется значительное количество сегментоядерных лейкоцитов, которые выходят в зону некроза. В гистологических срезах при окраске MSB отмечается малиново-красное окрашивание КМЦ в инфарцированной зоне (рисунок 2 в-г).



а **б** **в** **г**

Миокард через 27 часов ЭИМ: а – неравномерное полнокровие сосудов, лейкодиапедез, окраска гематоксилином и эозином, об. х10; б – очаговое малиново-красное окрашивание саркоплазмы кардиомиоцитов в зоне ишемии, окраска MSB, об. х40; миокард через 48 часов ЭИМ: крупный очаг некроза КМЦ с лейкоцитарной инфильтраций перифокальных отделов: в – окраска гематоксилином и эозином, об. х10; г – окраска MSB, об. х10

Рисунок 2 – Миокард на 1-е и 2-е сутки после лигирования ЛКА

При гистологическом исследовании препаратов группы ложнооперированных животных со стороны миокарда не выявлено морфологических признаков, указывающих на альтеративные изменения со стороны КМЦ. В субэпикардиальных отделах отмечена очаговая, умерено выраженная полиморфноклеточная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов.

Наблюдается статистически значимый более высокий уровень тропонина I в группе с ЭИМ по сравнению с группой ложнооперированных животных при его исследовании в этих группах через 27 часов (таблица 1).

Таблица 1 – Активность тропонина I, мкг/л, Me [Q_{25}-Q_{75}]

Группа	Через 7 часов, n = 0/7	Через 27 часов, n = 7/7	Через 48 часов, n = 0/10
Ложнооперированные	–	0,01 [0,01-0,01]	–
ЭИМ	0,92 [0,58-1,23]	1,61* [1,26-1,76]	1,73 [1,24-1,75]

* – различия с группой ложнооперированные статистически значимы, $p < 0,05$

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности моделирования ЭИМ у крыс, что сопровождается появлением патологического зубца Q в период до 7 часов после лигирования ЛКА (стадия острой ишемии миокарда); окончательным формированием патологического зубца Q на 1-е сутки на фоне патоморфологически определяемого острого ишемического повреждения, которое не позволяет отграничить зону ишемии от прилежащих интактных отделов (стадия острой ишемической дистрофии миокарда продолжительностью от 7-го часа с момента перевязки ЛКА до 2 суток); развитием на 2-е сутки обширного трансмурального инфаркта миокарда, определяемого патоморфологически в виде изменений КМЦ по типу коагуляционного некроза, формированием зоны полнокровия сосудов в перифокальных отделах ишемии с появлением в зоне значительного количества сегментоядерных лейкоцитов (стадия острого некроза миокарда, наблюдающаяся со 2-х суток ЭИМ).

Выявленная динамика электрокардиографических, гистологических, биохимических изменений сердца крысы протекает подобно изменениям в ишемизированном миокарде человека, что дает предпосылки к возможной экстраполяции результатов проводимых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology*. 1960;11:398-407. doi:10.1177/000331976001100505

2. Ye J, Yang L, Sethi R, Copps J, Ramjiawan B, Summers R, Deslauriers R. A new technique of coronary artery ligation: experimental myocardial infarction in rats in vivo with reduced mortality. *Mol and Cell Biochem*. 1997;176(1-2):227-33.

3. Саливончик ДП. Применение гипербарической оксигенации в кардиологической практике. Гомель, РБ; 2010. 196 с.

4. We GC, Siroi MG, Qu R, Liu P, Roulea JL. Effects of quinapril on myocardial function, ventricular remodeling and cardiac cytokine expression in congestive heart failure in the rat. *Cardiovasc. Drugs and Ther.* 2002;16(1):29-36. doi:10.1023/a:1015315531157

5. Михайличенко ВЮ, Пилипчук АА, Самарин СА, Татарчук ПА. Патофизиологические аспекты моделирования инфаркта миокарда у крыс в эксперименте (данные ангиогенеза и ультразвукового исследования сердца) [Электронных ресурс]. *Международный Журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований.* 2016;11(2):260-263. [дата обращения: 2020 Март 03]. Режим доступа: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10477

6. Захарова ВП, Руденко КВ, Руденко ЕВ, Левчишина ЕВ, Третьяк АА. Использование метода MSB в модификации Зербино-Лукасевич для диагностики морфофункционального состояния миокарда. *Патология.* 2010;7(2):105-106.

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

REFERENCES

1. Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology*. 1960;11:398-407. doi:10.1177/000331976001100505

2. Ye J, Yang L, Sethi R, Copps J, Ramjiawan B, Summers R, Deslauriers R. A new technique of coronary artery ligation: experimental myocardial infarction in rats in vivo with reduced mortality. *Mol. and Cell. Biochem*. 1997;176(1-2):227-33.

3. Salivonchik DP. Primeneniye giperbaricheskoy oksigenatsii v kardiologicheskoy praktike. Gomel', RB; 2010.196 p. (in Russ.)

4. We GC, Siroi MG, Qu R, Liu P, Roulea JL. Effects of quinapril on myocardial function, ventricular remodeling and cardiac cytokine expression in congestive heart failure in the rat. *Cardiovasc. Drugs and Ther.* 2002;16(1):29-36. doi:10.1023/a:1015315531157

5. Mikhaylichenko VYU, Pilipchuk AA, Samarin SA, Tatarchuk PA. Patofiziologicheskiye aspekty modelirovaniya infarkta miokarda u krys v eksperimente (dannyye angiogeneza i ul'trazvukovogo issledovaniya serdtsa) [Elektronnykh resurs]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016;11(2):260-263. [data obrashcheniya: 2020 Mart 03]. Rezhim dostupa: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10477 (in Russ.)

6. Zakharova VP, Rudenko KV, Rudenko YEV, Levchishina YEV, Tret'yak AA. Ispol'zovaniye metoda MSB v modifiktsii Zerbino-Lukasevich dlya diagnostiki morfofunktsional'nogo sostoyaniya miokarda. *Patologiya.* 2010;7(2):105-106. (in Russ.)

7. Glants, S. Mediko- biologicheskaya statistika. Moskva, RF; 1999. 460 p. (in Russ.)

Поступила 11.05.2020
Received 11.05.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Никулина Наталья Алексеевна – к.м.н., ассистент 2-й кафедры внутренних болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: natallia.nik@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7129-0450

Доценко Эдуард Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0001-5252-340X

Неровня Александр Михайлович – к.м.н., доцент, доцент кафедры паталогической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0003-2555-6649

Саливончик Дмитрий Павлович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0001-8347-2166

Платошкин Эрик Николаевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0001-5803-835X

Николаева Наталья Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0003-1791-7432

Тишков Сергей Петрович – ассистент кафедры внутренних болезней 2-й с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0002-8321-6952

Автор, ответственный за переписку:

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

Information about authors:

Natalya A. Nikulina – Candidate of Medical Sciences, Assistant lecturer at the Department of Internal Medicine No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: natallia.nik@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7129-0450

Edward A. Dotsenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine of the EI «Belarusian State Medical University»; https://orcid.org/0000-0001-5252-340X

Alexander M. Nerovnya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy of the EI «Belarusian State Medical University»; https://orcid.org/0000-0003-2555-6649

Dmitry P. Salivonchik – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No.3 with the courses of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0001-8347-2166

Eric N. Platoshkin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0001-5803-835X

Natalya V. Nikolaeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at Department of Internal Diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0003-1791-7432

Sergei P. Tishkov – Assistant lecturer at Department of Internal Diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0002-8321-6952

Corresponding author:

Natalya A. Nikulina – e-mail: natallia.nik@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 97-102

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 97-102

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕКОНВЕНЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© Ю.К. КУЛИКОВИЧ, Т.М. ШАРШАКОВА, А.А. ЛЫЗИКОВ, Д.Б. КУЛИКОВИЧ

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность неконвенционных факторов риска среди пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

Материал и методы. Для выявления неконвенционных факторов риска среди пациентов были использованы «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS), опросник «DS-14». В анкетировании участвовало 250 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (мужчин – 192 (76,8 %), женщин – 58 (23,2 %). Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы «Statistica», 8.0. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Тревожная симптоматика наблюдалась у 53,2 % пациентов. Среднее количество баллов по подшкале HADS-A составило 8,0 (5,0; 9,0) баллов. Симптомы госпитальной депрессии наблюдались у 38,4 % пациентов. Среднее количество баллов по подшкале HADS-D у всех пациентов составило 6,0 (4,0; 9,0) баллов. Тип личности Д был выявлен у 51,2 % пациентов.

Ключевые слова: *неконвенционные факторы риска, заболевания периферических артерий, тревога, депрессия, тип личности Д.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Куликович ЮК, Шаршакова ТМ, Лызиков АА, Куликович ДБ. Распространенность неконвенционных факторов риска среди пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):97-102.

PREVALENCE OF NON-CONVENTIONAL RISK FACTORS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC OBLITERATING DISEASES OF LOWER LIMB ARTERIES

© YULIA K. KULIKOVICH, TAMARA M. SHARSHAKOVA, ALEXEI A. LYZIKOV, DMITRY B. KULIKOVICH

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to study the prevalence of non-conventional risk factors among patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries.

Material and methods. To identify the non-conventional risk factors among patients, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), DS-14 questionnaire were used. The survey included 250 patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries (men – 192 patients (76.8 %), women – 58 (23.2 %). The statistical analysis of the data was carried out by means of the program «Statistica» 8.0. Differences between the groups were considered as statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Anxiety symptoms were observed in 53.2 % of the patients. The average HADS-A subscale score was 8.0 (5.0; 9.0) points. Symptoms of hospital depression were observed in 38.4 % of the patients. The average HADS-D subscale score in all the patients was 6.0 (4.0; 9.0) points. Personality type D was detected in 51.2 % of the patients.

Key words: *non-conventional risk factors, peripheral artery diseases, anxiety, depression, personality type D.*

FOR CITATION:
Kulikovich YuK, Sharshakova TM, Lyzikov AA, Kulikovich DB. Prevalence of non-conventional risk factors among patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2020*;64(2):97-102. (In Russ.)

Введение

Заболевания периферических артерий являются глобальной проблемой здравоохранения, которая затрагивает более 200 миллионов человек во всем мире [1]. В развитых странах страдают данной патологией около 5,3 % пациентов в возрасте от 45 до 50 лет и 18,6 % пациентов - в возрасте от 85 до 90 лет. В развивающихся странах ате-

росклерозом артерий нижних конечностей страдают 4,6 % пациентов в возрасте от 45 до 50 лет и 15 % пациентов – в возрасте от 85 до 90 лет [2].

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей ассоциируются с ухудшением качества жизни, потерей конечностей, инвалидностью, повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [3].

Наряду с классическими факторами риска, влияющими на развитие и течение заболеваний системы кровообращения, выделены неконвенционные (психосоциальные) факторы риска, дифференцированные на две группы: психологические факторы и хронические стрессы [4].

К психологическим факторам относят аффективные расстройства: депрессию, тревожные расстройства, тип личности Д. Группа хронических стрессов включает семейное положение, стресс на работе и дома, низкий уровень социальной поддержки и низкий социально-экономический статус [5].

Неконвенционные факторы способствуют как распространению поведенческих факторов риска, таких как табакокурение, неправильное питание, недостаточная физическая активность, низкая приверженность к лечению, так и развитию неблагоприятных патофизиологических механизмов, таких как нейроэндокринная и тромбоцитарная активация, эндотелиальная дисфункция, которые играют важную роль в развитии атеросклероза [6].

Цель исследования

Изучить распространенность неконвенционных факторов риска среди пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

Материал и методы

В исследование были включены 250 пациентов (мужчин – 192 (76,8 %), женщин 58 (23,2 %)) с хроническим облитерирующими заболеваниям артерий нижних конечностей, получавших медицинскую помощь в отделении сосудистой хирургии У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», в хирургическом отделении № 3 ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3», в отделении сосудистой хирургии прединсультных состояний и неотложной нейрохирургической помощи У «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» в 2019-2020 гг. Средний возраст респондентов составил 63,2 ± 8,6 года (мужчин – 62,9 ± 8,5 года, женщин – 64,5 ± 9,3 года).

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Пациентами было подписано информированное согласие на принятие участия в эпидемиологическом исследовании.

Для выявления у пациентов неконвенционных факторов риска применялись валидизированные опросники.

Оценка уровня тревожной и депрессивной симптоматики проводилась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), состоящей из двух подшкал: «тревога» (HADS-A), «депрессия» (HADS-D). Суммарный показатель в пределах 0-7 баллов указывал на отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8-10 баллов – на субклиническую тревогу/депрессию, более 10 баллов – на клинически выраженную тревогу/депрессию [7].

Тип личности Д оценивался с помощью стандартизированного опросника DS-14, состоящего из двух 7-пунктовых шкал, характеризующих негативную возбудимость (тенденцию испытывать негативные эмоции) и социальное подавление (склонность пациентов к подавлению отрицательных эмоций при социальном взаимодействии). Тип личности Д диагностировался, если сумма баллов как по шкале негативной возбудимости, так и социального подавления составляла 10 баллов и выше [8].

С целью выявления различия в распространенности неконвенционных факторов риска среди пациентов с разной степенью хронической артериальной недостаточности (ХАН) по Покровскому-Fontaine (1985) все респонденты были разделены на три группы: 1-я группа пациентов (ХАН 1, 2а) – подлежит консервативному лечению (n = 55), 2-я группа пациентов (ХАН 2б) – показано оперативное лечение в плановом порядке (n = 91), 3-я группа пациентов (ХАН 3, 4) с критической ишемией, которым показано оперативное лечение по срочным или жизненным показаниям (n = 104).

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы «Statistica», 8.0. Анализ количественных показателей включал основные параметры описательной статистики. Для оценки распределения количественных данных использовали критерий Шапиро-Уилка (W). При нормальном распределении данные

представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ), при распределении отличного от нормального рассчитывали медиану (Me), 25-й и 75-й процентили. Для сравнения независимых групп использовали критерий Манна-Уитни (U) (две группы) и критерий Краскела-Уоллиса (H) (три группы). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди респондентов у 5,6 % пациентов была ХАН 1 степени (14 случаев), ХАН 2а степени - у 16,4 % пациентов (41 случай), ХАН 2б степени - у 36,4 % пациентов (91 случай), ХАН 3 степени - у 25,6 % пациента (64 случая), ХАН 4 степени - у 16 % пациентов (40 случаев) (рисунок 1).

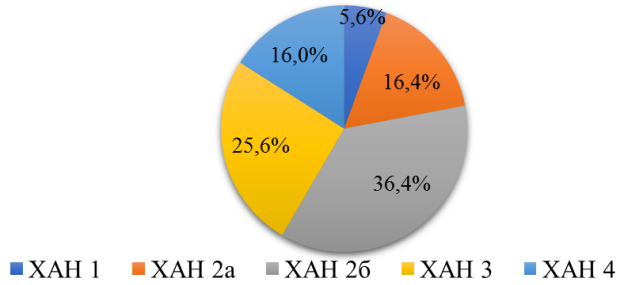


Рисунок 1 – Распределение респондентов в зависимости от степени хронической артериальной недостаточности, %

Тревожные и депрессивные состояния являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [8].

Тревожная симптоматика разной степени выраженности наблюдалась у 53,2 % пациентов с заболеваниями периферических артерий (133 случая), при этом у 18,8 % пациентов (47 случаев) имела место клинически выраженная тревога. У 67,2 % женщин (39 пациенток) наблюдались симптомы госпитальной тревоги, среди мужчин проявления тревоги разной степени выраженности наблюдались в 48,9 % случаях (94 пациента) (рисунок 2). Среднее количество баллов по подшкале HADS-A у пациентов с заболеванием периферических артерий составило 8,0 (5,0; 9,0) ($W = 0,96$, $p < 0,01$). Среднее значение баллов по подшкале HADS-A у женщин составило 9,0 (5,0; 12,0) ($W = 0.95$, $p = 0,25$), у мужчин – 7,0 (5,0; 9,0) ($W = 0,96$, $p < 0,01$). Различие средних значений баллов по подшкале HADS-A у женщин и мужчин статистически значимо ($U = 3845$, $p < 0,0004$).

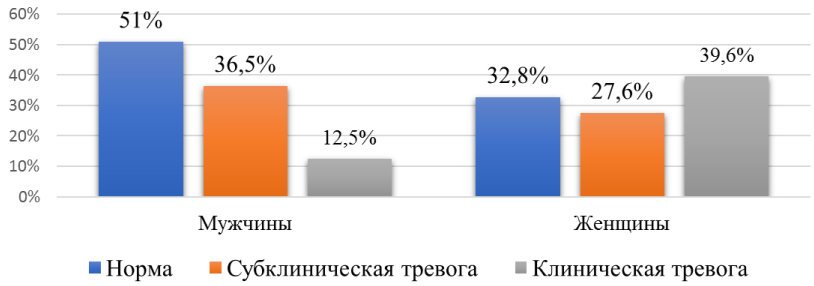


Рисунок 2 – Распределение пациентов по выраженности тревоги у мужчин и женщин, %

Депрессивная симптоматика разной степени выраженности наблюдалась у 38,4 % пациентов (96 случаев) с облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей, клинически выраженная депрессия - у 12,4 % пациентов (31 случай). При этом среди женщин субклинически и клинически выраженная депрессия наблюдалась у 48,3 % пациенток (28 случаев), среди мужчин – у 35,4 % пациентов (68 случаев). Среднее количество баллов по подшкале HADS-D у всех опрошенных пациентов с заболеванием периферических артерий составило 6,0 (4,0; 9,0) баллов ($W = 0,97$, $p < 0,0001$). Среднее значение баллов по подшкале HADS-D у женщин составило 6,0 (4,0; 11,0) баллов ($W = 0,93$, $p = 0,0025$), у мужчин – 6,0 (4,0; 8,0) баллов ($W = 0,97$, $p = 0,0012$). Статистически значимого различия средних значений баллов по подшкале HADS-D у женщин и мужчин выявлено не было ($U = 4738$, $p = 0,08$) (рисунок 3).

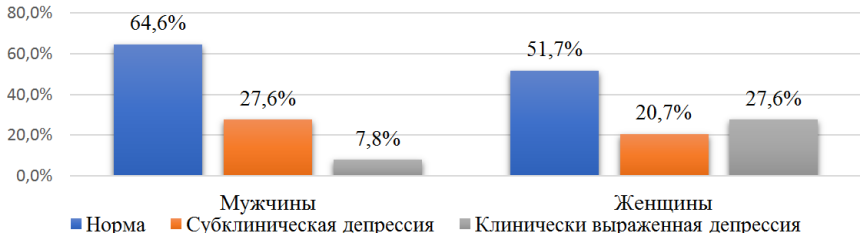


Рисунок 3 – Распределение пациентов по выраженности депрессии у мужчин и женщин, %

Сочетание субклинически выраженных тревоги и депрессии (> 8 баллов по обеим подшкалам HADS) выявлено у 12 % пациентов (30 случаев). Сочетание клинически выраженной тревожной и депрессивной симптоматики (> 11 баллов по обеим подшкалам HADS) выявлено у 7,2 % пациентов (18 случаев).

Среди пациентов 1-й группы тревожная симптоматика была выявлена у 45,5 % пациентов (25 случаев), при этом у 18,1 % пациентов (10 случаев) она носила клинически значимый характер, тревожные проявления у 54,5 % пациентов (30 случаев) данной группы отсутствовали. Среднее количество баллов по подшкале HADS-A у пациентов 1-й группы составило 6,0 (5,0; 9,0) баллов (W = 0,96, p = 0,04).

Среди пациентов 2-й группы тревога разной степени выраженности была выявлена у 49,5 % пациентов (45 случаев), при этом клинически значимого характера - у 17,8 % респондентов (8 пациентов), тревожные проявления у 50,5 % пациентов (46 случаев) отсутствовали. Среднее количество баллов по подшкале HADS-A у пациентов 2-й группы составило 7,0 (4,0; 8,0) баллов (W = 0,94, p = 0,0004).

Среди пациентов 3-й группы тревога разной степени выраженности была выявлена у 60,6 % пациентов (63 случая), при этом клинически значимого характера – у 46 % респондентов (29 пациентов), тревожные проявления у 39,4 % пациентов (41 случай) отсутствовали. Среднее количество баллов по подшкале HADS-A у пациентов 3-й группы составило 8,0 (5,0; 11,0) баллов (W = 0,97, p = 0,036) (рисунок 4). Различие средних значений баллов по подшкале HADS-A у пациентов трех групп статистически значимо (H = 8,78, p = 0,012).

Рисунок 4 – Распределение пациентов в зависимости от степени ХАН и выраженности тревоги, %

Депрессивная симптоматика была выявлена у 21,8 % пациентов (12 случаев) 1-й группы, у 3,6 % пациентов (2 случая) она носила клинически значимый характер, депрессивные проявления у 78,2 % пациентов (43 случая) отсутствовали. Среднее количество баллов по подшкале HADS-D у пациентов 1-й группы составило 4,0 (3,0; 7,0) балла (W = 0,9, p = 0,003).

Среди пациентов 2-й группы депрессия разной степени выраженности была выявлена у 36,3 % пациентов (33 случая), клинически значимого характера она была у 8,8 % пациентов (8 случаев), депрессивные проявления у 63,7 % пациентов (58 случаев) отсутствовали. Среднее количество баллов по подшкале HADS-D у пациентов 2-й группы составило 6,0 (4,0; 8,0) баллов (W = 0,97, p = 0,045).

Среди пациентов 3-й группы субклинически и клинически выраженная депрессия была выявлена у 49 % пациентов (51 случай), при этом клинически значимый характер она носила у 20,2 % пациентов (21 случай), депрессивные проявления у 59 % пациентов (53 случая) отсутствовали. Среднее количество баллов по подшкале HADS-D у пациентов 3-й группы составило 7,0 (4,0; 9,0) баллов (W = 0,94, p = 0,0004) (рисунок 5). Различие средних значений баллов по подшкале HADS-D у пациентов трех групп статистически значимо (H = 10,7, p = 0,004).

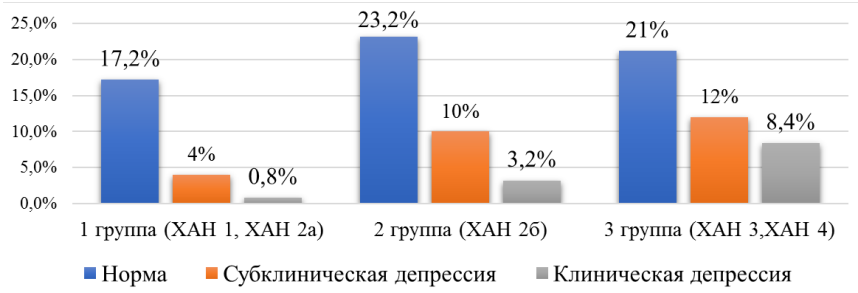


Рисунок 5 – Распределение пациентов в зависимости от степени ХАН и выраженности депрессии, %

Согласно результатам проведенного исследования, тип личности Д был выявлен у 51,2 % пациентов (128 случаев). Среди женщин тип личности Д был выявлен в 56,7 % случаях (33 пациента), среди мужчин – в 49,5 % случаев (95 пациентов) (p = 0,3). Среди пациентов 1-й группы (ХАН 1, ХАН 2а) тип личности Д присутствовал у 51 % пациентов (28 случаев), у пациентов 2-й группы (ХАН 2б) тип личности Д был у 41,8 % пациентов (38 случаев), среди пациентов 3-й группы (ХАН 3, ХАН 4) – у 59,6 % пациентов (62 случая).

Заключение

Анализ полученных данных выявил высокую частоту встречаемости неконвенционных факторов риска (тревожная, депрессивная симптоматика, тип личности Д) среди пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Тревожная симптоматика наблюдалась у 53,2 % пациентов, при этом у 18,8 % пациентов имела место клинически выраженная госпитальная тревога. Среднее количество баллов по подшкале HADS-A составило 8,0 (5,0; 9,0) баллов. Симптомы тревоги достоверно чаще наблюдались в 3-й группе (ХАН3, ХАН4) – у 60,6 % пациентов (p = 0,012). Среднее количество баллов по подшкале HADS-A в данной группе было выше, чем в остальных и составило 8,0 (5,0; 11,0) баллов. Депрессивная симптоматика наблюдалась у 38,4 % пациентов, клинически выраженная депрессия – в 12,4 % случаев. Среднее количество баллов по подшкале HADS-D у всех пациентов составило 6,0 (4,0; 9,0) баллов. Симптомы депрессии достоверно чаще наблюдались также у пациентов 3-й группы – в 49 % случаев (p = 0,004). Среднее значение баллов по подшкале HADS-D в данной группе было выше, чем в остальных и составило 7,0 (4,0; 9,0) баллов. Тип личности Д был выявлен у 51,2 % пациентов, без существенных гендерных различий (p = 0,3). Тип личности Д наиболее распространен среди пациентов с критической ишемией (59,6 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Criqui M, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2015;116:1509-26.
2. Sudeb M, Saumyajit G. Peripheral Arterial Disease and the Risk Factors: Short Review. *Advancements in Cardiovascular Research*. 2020;2(5):207-11.
3. Dan-Mircea Olinic, Mihail Spinu, Maria Olinic, Calin Homorodean,Dan-Alexandru Tatar U, Aaron Liew, Gerit-Holger Schernthaner,Agata Sta Nek, Gerry Fowkes, Mariella Catala. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *International Angiology*. 2018;37(4):327-34.
4. Глушанко ВС, Орехова ЛИ. Анализ проблемы распространённости модифицируемых факторов риска развития болезней системы кровообращения (обзорная статья). *Современные Проблемы Здравоохранения и Медицинской Статистики*. 2019;(2):363-80.
5. Громова ЕА. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Сибирский Медицинский Журнал*. 2012;2(27):22-29.
6. Susanne S Pedersen, Roland von Kanel, Phillip J Tully,Johan Denollet Pedersen S. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(3S):108-15.
7. Zigmond AS, Snaith RP. Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiat Scand*. 1983;67:361-70.
8. Denollet J. DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005;67:89-97.
9. Омельяненко МГ, Шумакова ВА, Суховей НА. Психоэмоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2014;29(3):18-24.

REFERENCES

1. Criqui M, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2015;116:1509-26.
2. Sudeb M, Saumyajit G. Peripheral Arterial Disease and the Risk Factors: Short Review. *Advancements in Cardiovascular Research*. 2020;2(5):207-11.
3. Dan-Mircea Olinic, Mihail Spinu, Maria Olinic, Calin Homorodean,Dan-Alexandru Tatar U, Aaron Liew, Gerit-Holger Schernthaner,Agata Sta Nek, Gerry Fowkes, Mariella Catala. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *International Angiology*. 2018;37(4):327-34.
4. Glushanko VS, Orekhova LI. Analiz problemy rasprostranennosti modifitsiruemykh faktorov riska razvitiya boleznei sistemy krovoobrashcheniya (obzornaya stat'ya). *Sovremennye*

Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoi Statistiki. 2019; (2):363-80. (in Russ.)
5. Gromova EA. Psikhosotsial'nye faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevanii (obzor literatury). *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2012;2(27):22-29. (in Russ.)
6. Susanne S Pedersen, Roland von Kanel, Phillip J Tully,Johan Denollet Pedersen S. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(3S):108-15. (in Russ.)
7. Zigmond AS, Snaith RP. Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiat Scand*. 1983;67:361-70.
8. Denollet J. DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005;67:89-97.
9. Omel'yanenko MG, Shumakova VA, Sukhovei NA. Psikhoemotsional'nye narusheniya i endotelial'naya disfunktsiya v razvitii serdechno-sosudistykh zabolevanii, assotsiirovannykh s aterosklerozom. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;29(3):18-24. (in Russ.)

Поступила 13.05.2020
Received 13.05.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Куликович Юлия Константиновна – магистрант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: yulya.tychina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1317-4662

Шаршакова Тамара Михайловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0001-5580-5939

Лызиков Алексей Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; http://orcid.org/0000-0003-0639-121X

Куликович Дмитрий Борисович – ассистент кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0002-6063-6225

Автор, ответственный за переписку:

Куликович Юлия Константиновна – e-mail: yulya.tychina@mail.ru

Information about authors:

Yulia K. Kulikovich – postgraduate of the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; e-mail: yulya.tychina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1317-4662

Tamara M. Sharshakova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0001-5580-5939

Alexei A. Lyzikov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Surgical Diseases No. 1 with the course of Cardiovascular Surgery, EI «Gomel State Medical University»; http://orcid.org/0000-0003-0639-121X

Dmitry B. Kulikovich – Assistant lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0002-6063-6225

Corresponding autor:

Yulia K. Kulikovich – e-mail: yulya.tychina@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 103-106

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 103-106

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ЭЛЕКТРОННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ПЕРИОД БОРЬБЫ С ПАНДЕМИЕЙ COVID-19

© К.М. СЕМУТЕНКО, Т.М. ШАРШАКОВА

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить опыт и возможности применения технологий электронного здравоохранения в период пандемии.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор литературы, содержащей информацию об использовании телемедицины, краудсорсингового мониторинга и других ресурсов электронного здравоохранения в период пандемии COVID-19.

Результаты. Выделены основные преимущества и недостатки применения технологий электронного здравоохранения, обозначены основные проблемы на пути их использования и предложены варианты их решения.

Заключение. В развитых странах пандемия COVID-19 уже ускорила внедрение электронного здравоохранения в качестве инструмента борьбы против пандемии. Но несмотря на это, необходимы новые законодательные и нормативно-правовые акты, регулирующие ответственность в области дистанционного лечения, а также руководства, касающиеся использования краудсорсинговых систем мониторинга заболеваемости в дополнение к традиционным системам эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: *COVID-19, коронавирус, пандемия, электронное здравоохранение, краудсорсинговый мониторинг.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Семутенко КМ, Шаршакова ТМ. Преимущества и недостатки применения технологий электронного здравоохранения в период борьбы с пандемией COVID-19. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):103-106.

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF THE USE OF EHEALTH TECHNOLOGIES DURING THE COVID-19 PANDEMIC

© KONSTANTIN M. SEMUTENKO, TAMARA M. SHARSHAKOVA

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the experience and possibilities of the use of eHealth technologies during the pandemic.

Material and methods. A systematic review of literature containing information about the use of telemedicine, crowdsourcing monitoring and other eHealth resources during the COVID-19 pandemic was performed.

Results. The main advantages and disadvantages of the use of eHealth technologies have been highlighted, the main problems arising on the way of their implementation have been identified and options for their solution have been proposed.

Conclusion. In developed countries the COVID-19 pandemic has already accelerated the implementation of eHealth as a tool to combat the pandemic. But despite this, new laws and regulations governing liability in the field of remote treatment are needed, as well as guidelines regarding the use of crowdsourcing disease monitoring systems in addition to traditional epidemiological surveillance systems.

Key words: *COVID-19, coronavirus, pandemic, eHealth, crowdsourcing monitoring.*

FOR CITATION:
Semutenko KM, Sharshakova TM. Advantages and disadvantages of the use of eHealth technologies during the COVID-19 pandemic. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):103-106. (In Russ.)

Беспрецедентная скорость распространения по миру SARS-CoV-2 (COVID-19) вызвала необходимость изменить привычный стиль жизни, в частности, снизить ее активность, в том числе свести до минимума контакты людей, в целях самоизоляции оставаться дома. Внедрение этих новых норм в повседневную жизнь является тем способом, который помогает снизить распространение пандемии.

Дистанцирование и дисциплина – важнейшие задачи в условиях пандемии, они являются особенно актуальными для защиты наиболее уязвимых групп населения от заражения опасным вирусом, а также для обеспечения эффективной работы системы здравоохранения. Недаром ключевые организации в области здравоохранения, такие как Центр по контролю и профилактике заболеваемости США (CDC),

Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний (ECDC) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) активно продвигают рекомендации по минимизации физического контакта между пациентами и медицинскими работниками, определяя эти меры термином «медицинское дистанцирование».

Такая необходимость ограничения контактов, самоизоляции, постоянного дистанцирования повышает значимость и ценность электронного здравоохранения, потребность в нем.

Вследствие этого ццифровые технологии в области здравоохранения, такие как телемедицина и краудсорсинговый мониторинг заболеваемости получили новый импульс для их развития и внедрения в практическое здравоохранение.

Возможностью применения электронного здравоохранения в период распространения COVID-19 занимаются ученые многих стран, по-новому оценивая его сильные и слабые стороны, анализируя современную инфраструктуру применяемых электронных средств [1, 2].

Так, телемедицина уже продемонстрировала свою эффективность во многих областях здравоохранения, включая лечение сахарного диабета, дерматологию и кардиологию, позволяя осуществлять высококачественное дистанционное лечение. Важными ее достоинствами являются экономия времени и бесконтактное общение. Таким образом, телемедицинские сервисы быстро становятся основным инструментом, позволяющим снизить передачу COVID-19 внутри системы здравоохранения, защищая медицинских работников, риск заражения которых достаточно высок.

Нужно отметить, что роль телемедицины в лечении инфекционных заболеваний ранее была невелика, однако в нынешней ситуации с распространением коронавируса она может значительно возрасти. Эксперты, в том числе профессор Ли Г. Швамм (Lee H. Schwamm, MD) из Медицинской школы Гарварда, полагают, что телемедицина может внести свой вклад в снижение инфекционной заболеваемости и положительно повлиять на падение текущей эпидемиологической кривой [3].

Признавая необходимость применения электронных ресурсов здравоохранения в период пандемии COVID-19, важно обратить внимание на ее слабые стороны. Еще до пандемии проведенные исследования выявили, что ключевыми барьерами на пути широкого распространения онлайн-решений в рамках систем здравоохранения являются стоимость внедрения и неопределенность со сроками возврата вложенных инвестиций [4].

Среди других барьеров следует отметить, в частности, особенности, свойственные различным группам населения. Так, преклонный возраст, низкий уровень образования, отсутствие опыта использования цифровых технологий (например, пожилыми людьми, которые и являются наиболее уязвимыми для COVID-19) снижают пользу от применения существующих цифровых технологий.

Играют негативную роль правовые аспекты, например, отсутствие законодательных актов, устанавливающих степень ответственности в случае нанесения ущерба здоровью или при противоправных действиях, проблемы, связанные с персональными данными и конфиденциальностью и др.

Но все это не умаляет значимость информационных технологий вообще и в период пандемии, в частности. Так, можно контролировать симптомы заболевания и процесс выздоровления с помощью звонков и видео-чатов, что дает возможность пациентам с низким риском развития осложнений и симптомами легкой степени тяжести (а это группа пациентов, в наибольшей степени распространяющая вирус) оставаться дома.

Экспоненциальный рост заболеваемости COVID-19 продемонстрировал острую необходимость в оперативном отслеживании инфицированных пациентов, а в идеальном варианте и контактировавших с ними людей. Однако своевременность получения информации является слабой стороной традиционных систем мониторинга, тогда как краудсорсинговый мониторинг заболеваемости (также известный как «коллективный эпидемиологический надзор») устраняет этот недостаток.

При краудсорсинговом мониторинге соответствующая медицинская информация предоставляется большим количеством людей преимущественно посредством различных интернет-решений. Население можно стимулировать либо к активному сбору данных, например, с помощью применения онлайн-системы получения и распространения информации с использованием приложений для смартфонов и фитнес-браслетов, либо используя пассивные источники информации, например, сообщения в мессенджерах и социальных сетях.

Примером успешного применения системы активного краудсорсингового мони-

торинга является платформа FluTracking, которая реализуется в Австралии и Новой Зеландии. FluTracking – это простая и быстрая система мониторинга, реагирующая на сообщения достаточно большого числа добровольцев, которые сообщают о случаях заболевания гриппом. Эта система в настоящее время адаптирована под COVID-19, она применяется для проведения дополнительного мониторинга, моментально предоставляя данные и предупреждения о местах возникновения вспышек заболеваемости, что позволяет использовать ее как населению в целях профилактики, так и в научных целях [5].

Аналогичная платформа, нацеленная на COVID-19, в настоящее время внедряется по всему миру. Ее целью является предоставление актуальных и точных сведений о распространении заболевания, а также раннее предупреждение о местах возможных вспышек в будущем. Реальная мощность краудсорсинговых платформ связана с их способностью предоставлять информацию практически в реальном времени, что делает профилактические мероприятия более гибкими, дешевыми, быстрыми и качественными, позитивно влияя на снижение роста заболеваемости [6].

Однако и краудсорсинговый мониторинг наряду с возможностью положительно влиять на ход текущей и будущих эпидемий не свободен от недостатков и подвержен определенным рискам.

Один из недостатков связан с демографическими характеристиками популяции. Выборка людей, которые умеют обращаться с цифровыми устройствами и готовы делиться информацией о своем здоровье, зачастую сильно отличается от популяции типичных пользователей. Они обычно моложе, финансово более обеспечены, более здоровы и более образованы, чем те люди, которые относятся к более уязвимым популяциям (например, пожилые).

Нельзя не учитывать, что интернет, социальные сети (например, Twitter, Вконтакте и т.д.) являются хорошей средой для быстрого распространения ложных сигналов и фейковой информации. Исследования подтверждают, что определенные события или темы, которые доминируют в публичном обсуждении (например, недостаточный охват вакцинацией против гриппа, занижение статистических данных по заболеваемости и т.п.), ведут к повышению интереса к ним, активности в поиске в интернете и в социальных сетях подобных сообщений. Распространение такой информации без анализа данных, без соответствующей обработки, фильтрации и перекрестной проверки может привести к появлению ложных сигналов о вспышках заболеваемости при фактическом отсутствии таковых. Более того, не заслуживающая доверия информация может быть легко подхвачена несколькими активными пользователями, быстро распространиться, что в результате может привести к возникновению «шума», перекрывающего проверенные и объективные сигналы о заболеваемости [7].

Эти риски, а также проблемы, связанные с защитой личной информации и конфиденциальностью, являются теми причинами, которые пока сдерживают широкое внедрение в практику краудсорсингового мониторинга органами управления здравоохранением в качестве инструмента, дополняющего традиционный надзор за заболеваемостью.

Однако именно в нынешней ситуации краудсорсинговый мониторинг заболеваемости может полностью раскрыть свой потенциал и продемонстрировать свое соответствие потребностям системы здравоохранения и людей.

Заключение

Возникшая внезапно и быстро распространившаяся по миру пандемия показала важность и значимость развития электронного здравоохранения.

В развитых странах пандемия COVID-19 уже ускорила его внедрение в качестве инструмента борьбы против пандемии. Но сделан только первый шаг. Необходима дальнейшая работа над совершенствованием системы телемедицины и краудсорсингового мониторинга заболеваемости, чтобы полностью раскрыть их потенциал и чтобы они в наибольшей степени соответствовали потребностям современного здравоохранения.

Для решения этих задач предстоит, в частности, разработать качественные руководства и алгоритмы применения цифровых технологий, адаптировать их, научить пользоваться ими людей, относящихся к различным категориям населения (возрастным, образовательным и т.д.).

Также необходимы новые законодательные и нормативно-правовые акты, регулирующие ответственность в области дистанционного лечения, а также руководства, касающиеся использования краудсорсинговых систем мониторинга заболеваемости в дополнение к традиционным

системам эпидемиологического надзора. Кроме того, необходимо разработать и внедрить методы валидации информации, получаемой дистанционно, а также решить вопрос с защитой личных данных и сохранением конфиденциальности [8].

Таким образом, несмотря на проблемы и определенные барьеры, внедрение ресурсов электронного здравоохранения в повседневную деятельность в условиях пандемий является неизбежным новым шагом в будущее, который нам так или иначе придется сделать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nittas V. When eHealth goes viral: The strengths and weaknesses of health tech during COVID-19. *Mobihealthnews*, 2020;4(07):1-8.
2. Ребко АА, Семутенко КМ. Особенности внедрения современных информационно-коммуникационных технологий в сфере медико-социального обеспечения и профилактики заболеваний среди лиц пожилого возраста. *Проблемы Здоровья и Экологии*, 2016;4(50):74-82.
3. Schwamm LH. Can telehealth help flatten the curve of COVID-19? *Harvard Health Publishing*. 2020;3(24):2-30.
4. Scott Kruse C, Karem P, Shifflett K, Vegi L, Ravi K, Brooks M. Evaluating barriers to adopting telemedicine worldwide: A systematic review. *J Telemed Telecare*. 2018;24(1):4-12. doi:10.1177/1357633X16674087
5. Moss R, Zarebski AE, Carlson SJ, McCaw JM. Accounting for Healthcare-Seeking Behaviours and Testing Practices in Real-Time Influenza Forecasts. *Trop Med Infect Dis*. 2019;4(1):12. doi: 10.3390/tropicalmed4010012
6. Leal Neto O, Cruz O, Albuquerque J, et al. Participatory Surveillance Based on Crowdsourcing During the Rio 2016 Olympic Games Using the Guardians of Health Platform: Descriptive Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e16119. doi:10.2196/16119
7. Kamel Boulos MN, Resch B, Crowley DN, et al. Crowdsourcing, citizen sensing and sensor web technologies for public and environmental health surveillance and crisis management: trends, OGC standards and application examples. *Int J Health Geogr*. 2011;10:67. doi:10.1186/1476-072X-10-67
8. Евдокимов ВИ, Чернов ДА. О формировании оценки военно-эпидемиологической значимости расстройств здоровья военнослужащих по призыву вооруженных сил Республики Беларусь. *Военная Медицина*. 2019;1:2-8.

REFERENCES

1. Nittas V. When eHealth goes viral: The strengths and weaknesses of health tech during COVID-19. *Mobihealthnews*, 2020;4(07):1-8.
2. Rebko AA, Semutenko KM. Osobennosti vnedreniya sovremennyh informacionno-kommunikacionnyh tekhnologij v sfere mediko- social'nogo obespecheniya i profilaktiki zabolevanij sredi lic pozhilogo vozrasta. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*, 2016;4(50):74-82. (In Russ.)
3. Schwamm LH. Can telehealth help flatten the curve of COVID-19? *Harvard Health Publishing*. 2020;3(24):2-30.
4. Scott Kruse C, Karem P, Shifflett K, Vegi L, Ravi K, Brooks M. Evaluating barriers to adopting telemedicine worldwide: A systematic review. *J Telemed Telecare*. 2018;24(1):4-12. doi: 10.1177/1357633X16674087
5. Moss R, Zarebski AE, Carlson SJ, McCaw JM. Accounting for Healthcare-Seeking Behaviours and Testing Practices in Real-Time Influenza Forecasts. *Trop Med Infect Dis*. 2019;4(1):12. doi: 10.3390/tropicalmed4010012
6. Leal Neto O, Cruz O, Albuquerque J, et al. Participatory Surveillance Based on Crowdsourcing During the Rio 2016 Olympic Games Using the Guardians of Health Platform: Descriptive Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e16119. doi: 10.2196/16119
7. Kamel Boulos MN, Resch B, Crowley DN, et al. Crowdsourcing, citizen sensing and sensor web technologies for public and environmental health surveillance and crisis management: trends, OGC standards and application examples. *Int J Health Geogr*. 2011;10:67. doi: 10.1186/1476-072X-10-67
8. Evdokimov VI, CHernov DA. O formirovanii ocenki voenno-epidemiologicheskoj znachimosti rasstrojstv zdorov'ya voennosluzhashchih po prizyvu vooruzhennyh sil Respubliki Belarus'. *Voennaya Medicina*. 2019;1:2-8. (In Russ.)

Поступила 19.05.2020
Received 19.05.2020

Принята в печать 00.06.2020
Accepted 00.06.2020

Сведения об авторах:
Семутенко Константин Михайлович – старший преподаватель военной кафедры УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: semut@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0001-6544-9106
Шаршакова Тамара Михайловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКиП; https://orcid.org/0000-0001-5580-5939

Автор, ответственный за переписку:
Семутенко Константин Михайлович – e-mail: semut@rambler.ru

Information about authors:
Konstantin M. Semutenko – Senior lecturer at the Military Department of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: semut@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0001-6544-9106
Tamara M. Sharshakova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0001-5580-5939

Corresponding author:
Konstantin M. Semutenko – e-mail: semut@rambler.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 107-112

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 107-112

МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ СРЕДИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© Т.М. ГАРЕЛИК[1], И.А. НАУМОВ[2]

[1]УЗ «Гродненская университетская клиника», г. Гродно, Республика Беларусь
[2]УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать медико-организационную модель вторичной профилактики рака шейки матки.

Материал и методы. Проведен анализ качества оказания медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста, проживающим в Гродненской области, у которых в 2010-2019 гг. были выявлены случаи цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки. На основе анализа результатов анкетирования 200 женщин, пролеченных в онкологическом отделении № 3 Гродненской университетской клиники, выявлены факторы риска развития данной патологии. Статистическая обработка проведена с использованием программы «Statistica», 10.0.

Результаты. Разработана эффективная модель вторичной профилактики рака шейки матки: в 2015-2019 гг. в сравнении с предыдущим пятилетием диагностика цервикальных интраэпителиальных неоплазий и неинвазивного рака шейки матки возросла, соответственно, более чем на 17 и 25 %, а средние показатели впервые выявленной заболеваемости составили 69,97 ± 2,42 и 19,91 ± 2,28 на 100 тыс. женского населения репродуктивного возраста ($p < 0,05$). Это позволило своевременно провести мероприятия по прерыванию канцерогенеза.

Заключение. Внедрение медико-организационной модели вторичной профилактики рака шейки матки позволяет добиться повышения качества медицинской помощи и сохранить перспективу реализации репродуктивной функции для женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: *рак шейки матки, вторичная профилактика, модель.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Гарелик ТМ, Наумов ИА. Медико-организационная модель вторичной профилактики рака шейки матки среди женщин репродуктивного возраста. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;64(2):107-112.

A HEALTHCARE ORGANIZATIONAL MODEL OF SECONDARY PREVENTION OF CERVICAL CANCER AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

© TATYANA M. HARELIK[1], IGOR A. NAUMOV[2]

[1]Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus
[2]Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to develop a healthcare organizational model of secondary prevention of cervical cancer.

Material and methods. The work analyzes the quality of medical care given to women of reproductive age living in Grodno region in whom cases of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer were detected from 2010 to 2019. On the basis of the results of questioning of 200 women who had been treated in Oncology Ward No.3 of Grodno University Clinic, the most significant risk factors of the development of the pathology were identified. Statistical processing was performed by means of the program «Statistica» 10.0.

Results. An effective model of secondary prevention of cervical cancer has been developed: from 2015 to 2019 compared to the previous quinquennium the detectability of cervical intraepithelial neoplasia and non-invasive cervical cancer increased by more than 17 % and 25 %, and the average parameters of the newly diagnosed morbidity were 69.97 ± 2.42 and 19.91 ± 2.28 per 100,000 women of reproductive age ($p < 0.05$). This made it possible to take timely measures for carcinogenesis interruption.

Conclusion. The implementation of the healthcare organizational model of secondary prevention of cervical cancer contributes to improvement of the quality of medical care, and, therefore, maintainance of perspective realization of the child-bearing function for women of reproductive age.

Key words: *cervical cancer, secondary prevention, model.*

FOR CITATION: Harelik TM, Naumov IA. A healthcare organizational model of secondary prevention of cervical cancer among women of reproductive age. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):107-112. (In Russ.)

Введение

В программе «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016-2020 гг. вопросы охраны репродуктивного здоровья (РЗ) женщин рассматриваются как одно из приоритетных направлений государственной политики [1], непосредственная реализация мероприятий которой возложена на врачей женских консультаций (ЖК).

Одним из весьма широко распространенных заболеваний в мире (в том числе и в Республике Беларусь), существенно ухудшающих состояние РЗ, является рак шейки матки (РШМ) [2].

В настоящее время показано, что инициация достаточно длительного процесса канцерогенеза рака шейки матки (РШМ) происходит при инфицировании женщины серотипами вируса папилломы человека (ВПЧ) так называемого «высокого» риска», а развитию собственно инвазивного рака последовательно предшествуют различные формы цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN; от англ. *Cervical intraepithelial neoplasia*) и РШМ in situ. Причем CIN III и РШМ in situ не имеют строго патогномоничных клинических признаков и рассматриваются как единая последняя преинвазивная и прогностически благоприятная стадия болезни [3].

В предупреждении развития РШМ особо значимая роль отводится профилактическим мероприятиям. Так, современные подходы по первичной профилактике данной патологии, основанные на вакцинации девочек в возрасте 9-13 лет двумя дозами вакцины против ВПЧ, к сожалению, еще не нашли своего отражения в национальном прививочном календаре. Поэтому в Республике Беларусь уже на протяжении нескольких десятилетий преимущественно применяются методы вторичной профилактики данного заболевания, рекомендованные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а в качестве основного ее вида используются скрининговые технологии, целью которых является выявление именно CIN и РШМ in situ с последующей диспансеризацией [4].

Тем не менее, эффективность этих мероприятий все еще недостаточно высока: ежегодно в стране выявляются до 900 новых случаев инвазивного РШМ, определяя высокие уровни его первичной заболеваемости (12,0-19,0 на 100 тыс. населения), которые к тому же характеризуются многолетней поступательной динамикой. Причем, если еще 20-30 лет назад женщины активного репродуктивного возраста (20-39 лет) в этом плане считались относительно благополучными, то в последнее десятилетие ситуация существенно ухудшилась: прирост заболеваемости инвазивным РШМ в этой группе достигает 7 % в год [5].

Таким образом, необходимость совершенствования мер по вторичной профилактике данного рода патологии среди женщин репродуктивного возраста очевидна, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать медико-организационную модель вторичной профилактики РШМ.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры общей гигиены и экологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Оценка состояния РЗ женщин, проживающих в г. Гродно и Гродненской области, на основе данных социально-гигиенического мониторинга и разработка профилактических мероприятий по его сохранению и укреплению» (срок выполнения: 2018-2020 гг.; № гос. регистрации 20180469 от 25.04.2018 г.).

Анализ качества медицинской помощи (КМП) женщинам репродуктивного возраста, проживавшим в Гродненской области, у которых в 2010-2019 гг. были выявлены CIN и РШМ, проведен на основе изучения карт амбулаторных больных (ф № 25/у), историй болезни (ф № 003/у-07), извещений о впервые установленных случаях злокачественных новообразований (ф № 090/у-16), протоколов на случай выявления формы злокачественного новообразования в III стадии визуальных локализаций и (или) в IV стадии всех локализаций (ф №027-2/у-13). В работе также использованы данные канцер-регистра учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (ГУК). В оценке стадий РШМ использована Международная классификация TNM (6-е издание, 2002) и FIGO (1994).

Итоговый уровень КМП (УКМП) был определен по следующей формуле:

$$УКМП = (УК_п + УК_д + УК_л + УК_р) : 4,$$

где $УК_п$ – уровень качества профилактики; $УК_д$ – уровень качества диагностики;

$УК_д$ – уровень качества лечения; $УК_р$ – уровень качества реабилитации, а максимальная оценка УКМП принята за условную единицу (1).

Для выявления наиболее значимых факторов риска развития РШМ проведено социологическое исследование 200 женщин репродуктивного возраста, пролеченных в онкологическом отделении № 3 ГУК, с применением анкет, утвержденных этическим комитетом Гродненского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы «Statistica», 10.0.

Результаты и обсуждение

В настоящее время показано, что совершенствование организационных мероприятий по вторичной профилактике РШМ как многостадийного и социально обусловленного заболевания возможно только на комплексной основе, то есть с учетом, как результатов анализа сложившейся эпидемиологической ситуации, так и оценки УКМП [6].

Нами установлено, что в 2010-2014 гг. основным методом скрининга РШМ в регионе был цитологический (по Папаниколау), а уровень его охвата ежегодно превышал 85 %. Несмотря на это, достигнутые результаты не могли считаться удовлетворительными, так как в структуре впервые выявленных неинвазивных и инвазивных форм РШМ процентная доля пациенток с запущенными формами (III-IV стадии) достигала 8,1 %, а удельный вес женщин репродуктивного возраста среди заболевших составлял от 39,6 до 42,2 %.

В структуре заболевших РШМ группой повышенного медико-социального риска оказались женщины активного репродуктивного возраста (20-39 лет), процентная доля которых ежегодно превышала 10 %. Для них оказались харктерными следующие особенности: невысокий образовательный ценз (высшее образование имели 11,9 % женщин); раннее начало половой жизни (в среднем в 14,9 ± 0,29 года), незащищенные половые контакты (86,9 %) и высокий промискуитет (63,6 %); наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем (85,3 %), абортов (71,9 %), родов в возрасте 15-18 лет (31,7 %), а также высокий паритет родов (62,9 %).

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о наличии существенных резервов в проведении индивидуальной и групповой работы врачами ЖК по формированию среди пациенток здорового образа жизни.

Проведенная оценка структуры КМП, качества технологий и качества полученных результатов позволила выявить и иные существенные резервы по совершенствованию скрининга РШМ в ЖК региона. Так, наиболее типичными выявленными отрицательными отклонениями оказались:

– недостаточная информированность женщин о необходимости регулярного прохождения гинекологических профилактических осмотров, что выразилось в длительном отсутствии диспансерного наблюдения (более 1 года) и оказалось характерным для заболевших в возрасте старше 50 лет, проживавших в сельских поселениях (59,8 % случаев);

– недостаточный объем и качество диагностических мероприятий (57,7 %), что подтверждалось, в том числе достаточно высокой частотой выявления РШМ in situ у женщин, направленных на консультацию и лечение в отделение онко-3 ГУК с диагнозами: «CIN I-II» (CIN I – 4,0 %; CIN II – 26,5 %);

– неполный сбор анамнеза (43,3 %);

– нечеткое знание персоналом отраслевых стандартов (42,3 %);

– несвоевременность направления на областной уровень при наличии показаний (40,2 %);

– несвоевременность госпитализации при наличии показаний (29,9 %).

Исходя из полученных результатов, нами была разработана медико-организационная модель вторичной профилактики РШМ у женщин репродуктивного возраста в форме организационно-системных связей, основанная на реализации государственной политики в здравоохранении и опирающаяся на такую признанную методическую базу повышения эффективности системы охраны здоровья, как управление КМП. Причем при определении приоритетов ее построения ориентирами стали индикаторы, определенные экспертами ВОЗ:

– не менее чем 70-процентный охват скринингом целевой группы;

– наличие соответствующего технического оснащения ЖК для проведения диагностики;

– высокий уровень квалификации персонала акушерско-гинекологической службы;

– систематическое информирование медицинским персоналом женщин репродуктивного возраста о необходимости регулярного прохождения гинекологических профилактических осмотров [7].

В модели нашли логическое отражение такие классические неотъемлемые составляющие показатели КМП, как структура, процесс и исходы (триада Донабедиана), подтверждающие соответствие оказанной медицинской помощи врачами ЖК имеющимся потребностям женщин репродуктивного возраста, их ожиданиям, а также современному уровню медицинской науки.

Основными принципами, реализованными в модели, стали системность, этапность и межведомственный характер выполнения.

Используя отработанный алгоритм системы управления, в 2017 г. были направлены разработанные алгоритмированные организационные мероприятия в форме методического информационного письма в адрес главных врачей территориальных организаций здравоохранения для их последующего внедрения в ЖК.

Необходимая организация деятельности врачей ЖК была осуществлена при использовании возможностей созданной при нашем непосрелственном участии региональной системы перинатальных технологий [8], а распределение операций модели включало как перечень и необходимый состав, так и условия их успешного выполнения (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение стандартизированных операций в рамках модели

Операции	Состав операций	Условия успешного выполнения операций
Целеполагание	– постановка (определение и обоснование) цели; – корректировка цели	– уровень квалификации персонала; – объем, современность и научная обоснованность информации
Выбор	– обоснование и выбор методов; – комбинирование методов	– состав средств воздействия и их – соответствие цели
Информационная работа	– поиск информации; – накопление информации	– объем и ценность информации; – научная отработка
Аналитическая работа	– расчет и анализ показателей	– адекватность методов анализа
Разработка и выбор варианта действий	– определение критериев и вариантов действий; – организационное оформление решений	– применение современных методологических подходов и диагностических технологий
Реализация решений	– доведение решенией до конкретных исполнителей; – наделение полномочиями; – контроль исполнения	– иерархический принцип; – принцип обратной связи

Заявленные ориентиры определили очередность предложенных к реализации мероприятий на трех организационных уровнях модели.

Исходя из известных особенностей патогенеза РШМ и современных общепризнанных методологических подходов к проблеме, направленных на повышение чувствительности, специфичности и предсказуемости значений положительного и отрицательного тестов [9], основным элементом первого (базового) уровня стало внедрение в ЖК метода жидкостной цитологии с последующей оценкой полученных препаратов согласно терминологической системе Бетесды, а также определение организационной тактики ведения пациенток с выявленной патологией шейки матки в зависимости от установленного диагноза (рисунок 1).

Этапный подход позволил на первом уровне успешно решить ряд задач:

– обучить врачей ЖК новому методу забора цитологического материала;

– обеспечить технические возможности проведения скрининга;

– повысить уровень знаний врачей-лаборантов цитологической лаборатории ГУК по вопросам адекватной интерпретации результатов.

Кроме того, было обеспечено активное санитарное просвещение женщин о необходимости проведения именно жидкостного цитологического исследования. Эта задача была решена в рамках инициированного нами и поддержанного приказами главного управления здравоохранения Гродненского областного исполнительного комитета профилактического проекта «Вместе против рака!», в реализацию которого, основываясь на межведомственном подходе, были вовлечены специалисты районных исполнительных комитетов, государственные средства массовой информации, врачи акушерско-гинекологической, онкологической и тера-

певтической служб, а также сотрудники учреждений, обеспечивающих получение среднего общего и среднего специального образования.

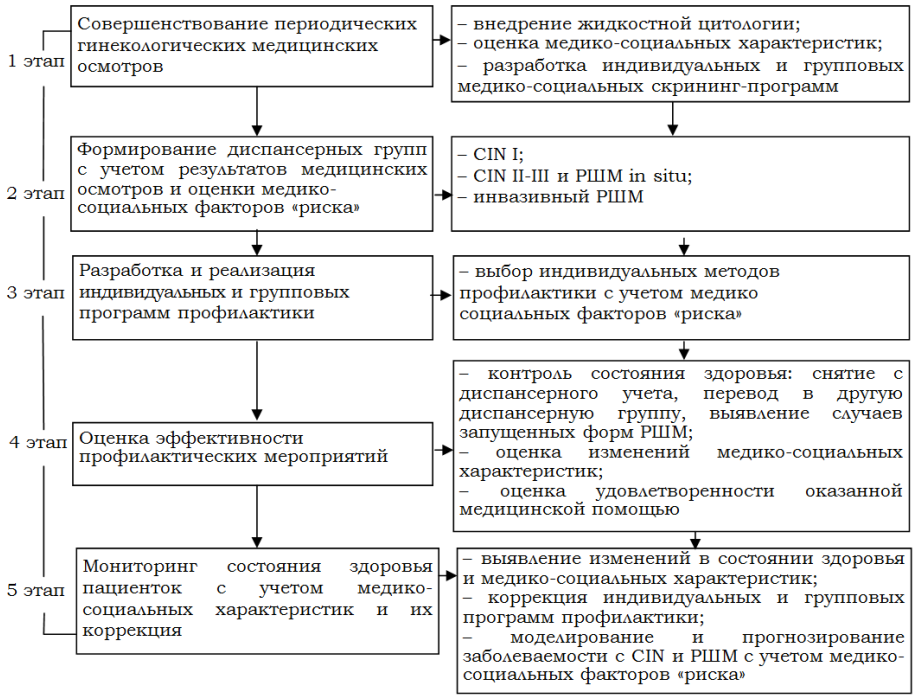


Рисунок 1 – Схема этапного наблюдения, контроля и управления состоянием здоровья женщин из группы риска по развитию РШМ

Второй этап модели включал совершенствование организационных мероприятий по диспансеризации выявленной патологии в специализированных кабинетах по патологии шейки матки ЖК:

– кольпоскопическое обследование женщин, страдавших CIN I;

– обследование на носительство ВПЧ с определением вирусной нагрузки;

– выполнение по клиническим показаниям прицельной биопсии и(или) выскабливания слизистой оболочки цервикального канала с последующим гистологическим исследованием;

– направление на консультацию и лечение в онкологическое отделение №3 ГУК при выявлении CIN II-III.

Третий этап медико-организационной модели предусматривал:

– углубленный гинекологический осмотр пациенток с CIN II-III в онкологическом отделении №3 ГУК с выдачей рекомендаций врачам ЖК по дальнейшему ведению заболевших;

– выполнение по клиническим показаниям лечебно-диагностической конусовидной эксцизии шейки матки с последующим гистологическим исследованием и выдачей необходимых рекомендаций врачам ЖК.

Наиболее полно и последовательно мероприятия модели были реализованы в областном центре, в ЖК которого уровень охвата жидкостным цитологическим скринингом к концу 2019 г. достиг уже 66,7 % от числа всех осмотренных женщин репродуктивного возраста, чему дополнительно способствовала реализация начатого с 2018 г. пилотного проекта Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Так, в 2015-2019 гг. в сравнении с 2010-2014 гг. в г. Гродно был зарегистрирован существенный рост диагностики CIN: с 59,72 ± 2,93 до 69,97 ± 2,42 на 100 тыс. женского населения репродуктивного возраста ($p < 0,05$). Причем в 2015-2019 гг. среди выявленных заболеваний процентная доля CIN I достигла 83,8 %, тогда как в предыдущее пятилетие она не превышала 73,6 %. Это, в свою очередь, позволило своевременно организовать проведение соответствующих мероприятий с целью прерывания дальнейшего процесса канцерогенеза: эффективность диспансеризации CIN выросла в 1,3 раза и достигла 74,56 ± 2,39 % ($p < 0,05$). Кроме того, зарегистрирован и существенный рост диагностики неинвазивного рака: в 2015-2019 гг. в сравнении с предыдущим пятилетием средний

показатель первичной заболеваемости РШМ in situ вырос более чем на 25 % и достиг 19,91 ± 2,28 на 100 тыс. женского населения репродуктивного возраста ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, внедрение разработанной трехуровневой медико-организационной модели вторичной профилактики РШМ позволит добиться повышения КМП, а значит, и сохранить перспективу реализации репродуктивной функции для женщин детородного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы [Электронный ресурс] [Дата доступа: 28.09.2020]. Режим доступа: http://www.pravo.by/world_of_law/text.asp?RN=P31100357
2. Small WJr, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM [et al.] Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer.* 2017;123(13):2404-12.
3. Bermudez A, Neerja B, Eric L. Cancer of the cervix uteri. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015;131(2):88-95.
4. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice / 2-nd ed. WHO: Geneva; 2014. 393 p.
5. Океанов АЕ, Моисеев ПА, Евмененко ЕА, Мавричев СА. Рак шейки матки в Республике Беларусь. Эпидемиология и состояние онкологической помощи. *Онкол. Журн.* 2013;7(4):20-27.
6. Байрамова ГР, Файзуллин ЛЗ, Королькова АИ, Полозников АА, Киселев ВИ. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. *Акушерство и Гинекология.* 2016;7:17-21.
7. Холланд В, Стюарт С, Массеря К. Скрининг в Европе. *Онкологический Журн.* 2012;6(1):5-14.
8. Наумов ИА. Укрепление репродуктивного здоровья женщин с воспалительными заболеваниями половых органов в рамках системы перинатальных технологий. Гродно, РБ: ГрГМУ;2010. 316 с.
9. Кедрова АГ, Леваков СА, Челнокова НН, Кожурина ЕВ, Левакова СЕ, Саркисова АА. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. *Гинекология.* 2012;14(1):56-62.

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya programma «Zdorov'e naroda i demograficheskaya bezopasnost' Respubliki Belarus'» na 2016–2020 gody [Elektronnyi resurs] [Data dostupa: 28.09.2020]. Rezhim dostupa: http://www.pravo.by/world_of_law/text.asp?RN=P31100357 (in Russ.)
2. Small WJr, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM [et al.] Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer.* 2017;123(13):2404-12.
3. Bermudez A, Neerja B, Eric L. Cancer of the cervix uteri. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015;131(2):88-95.
4. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice / 2-nd ed. WHO: Geneva; 2014. 393 p.
5. Okeanov AE, Moiseev PA, Evmenenko EA, Mavrichev SA. Rak sheiki matki v Respublike Belarus'. Epidemiologiya i sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi. *Onkol. Zhurn.* 2013;7(4):20-27. (in Russ.)
6. Bairamova GR, Faizullin LZ, Korol'kova AI, Polozni-kov AA, Kiselev VI. Skrining raka sheiki matki: chto novogo v mirovoi praktike. *Akusherctvo i Ginekologiya.* 2016;7:17-21. (in Russ.)
2. Kholland V, Styuart S, Masserya K. Skrining v Evrope. *Onkologicheskii Zhurn.* 2012;6(1):5-14. (in Russ.)
3. Naumov IA. Ukreplenie reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin s vospalitel'nymi zabolevaniyami polovykh organov v ramkakh sistemy perinatal'nykh tekhnologii. Grodno, RB: GrGMU;2010. 316 p. (in Russ.)
4. Kedrova AG, Levakov SA, Chelnokova NN, Kozhurina EV, Levakova SE, Sarkisova AA. Rol' profilakticheskikh osmotrov i pervichnogo priema vracha v zhenskoi konsul'tatsii v vyyavlenii subklinicheskikh i latentnykh form papillomavirusnoi infektsii sheiki matki i ikh monitoring. *Ginekologiya.* 2012;14(1):56-62. (in Russ.)

Поступила 18.05.2020
Received 18.05.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:
Гарелик Татьяна Михайловна – заведующая онкологическим отделением №3 УЗ «Гродненская университетская клиника»; https://orcid.org/0000-0003-4242-3047
Наумов Игорь Алексеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»; e-mail: kge_grgmu@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8539-0559

Автор, ответственный за переписку:
Наумов Игорь Алексеевич – e-mail: kge_grgmu@mail.ru

Information about authors:
Tatyana M. Harelik – Head of Oncology Ward No.3, Grodno University Clinic; https://orcid.org/0000-0003-4242-3047
Igor A. Naumov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Hygiene and Ecology of the EI "Grodno State Medical University"; e-mail: kge_grgmu@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8539-0559

Corresponding author:
Igor A. Naumov – e-mail: kge_grgmu@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 113-118

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 113-118

ВЛИЯНИЕ НЕКОНВЕНЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

© А.А. ЛЫЗИКОВ, Ю.К. КУЛИКОВИЧ, Т.М. ШАРШАКОВА, Д.Б. КУЛИКОВИЧ

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние неконвенционных факторов риска на прогрессирование заболеваний периферических артерий.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 250 пациентов (76,8 % мужчин (192 пациента) и 23,2 % женщин (58 пациентов)). Выявление неконвенционных факторов риска среди пациентов проводилось с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS), «Шкалы оценки уровня реактивной и личностной тревожности» (Ч. Д. Спилбергер, Ю. Л. Ханин). Степень хронической артериальной недостаточности устанавливалась в соответствии с классификацией Покровского-Fontaine (1985). Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы «Statistica», 8.0, с использованием критерия x^2 Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Среди пациентов с заболеванием периферических артерий была выявлена высокая распространенность личностной (ЛТ) (95,2 % пациентов) и реактивной (РТ) (91,6 % пациентов) тревожности. Более высокие уровни ЛТ и РТ были выявлены среди пациентов с критической ишемией, угрожаемой потерей конечности (3-я группа) (46,0 (41,0; 50,0); 47,0 (43,0; 51,0) соответственно) по сравнению со значениями в 1-й и 2-й группах пациентов.

Ключевые слова: *неконвенционные факторы риска, хроническая артериальная недостаточность, личностная и реактивная тревожность.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Лызиков АА, Куликович ЮК, Шаршакова ТМ, Куликович ДБ. Влияние неконвенционных факторов риска на заболевания периферических артерий. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):113-118.

INFLUENCE OF NON-CONVENTIONAL RISK FACTORS ON PERIPHERAL ARTERIAL DISEASES

© ALEXEI A. LYZIKOV, YULIA K. KULIKOVICH, TAMARA M. SHARSHAKOVA, DMITRY B. KULIKOVICH

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to study the effect of non-conventional risk factors on the progression of peripheral artery diseases.

Material and methods. The study involved 250 patients (76.8 % men (192 patients) and 23.2 % women (58 patients)). The non-conventional risk factors among the patients were identified using the «Hospital Anxiety and Depression Scale» (HADS), «Scales for assessing the level of reactive and personal anxiety» (Ch. D. Spilberger, Yu. L. Khanin). The degree of chronic arterial insufficiency was determined in accordance with the classification of Pokrovsky-Fontaine (1985). The statistical analysis of the obtained data was performed by means of the «Statistica» 8.0 program, using the Pearson x2 criterion. Differences between the groups were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. A high prevalence rate of personal (95.2% of the patients) and reactive (91.6 % of the patients) anxiety has been revealed among patients with peripheral artery disease. Higher levels of personal and reactive anxiety have been found among patients with critical ischemia threatened by limb loss (group 3) (46.0 (41.0; 50.0); 47.0 (43.0; 51.0), respectively) compared with the values in groups 1 and 2 of the patients.

Key words: *non-conventional risk factors, chronic arterial insufficiency, personal and reactive anxiety.*

FOR CITATION:
Lyzikov AA, Kulikovich YuK, Sharshakova TM, Kulikovich DB. Influence of non-conventional risk factors on peripheral arterial diseases. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):113-118. (In Russ.)

Введение

Заболевания периферических артерий (ЗПА) – распространенное проявление мультифокального атеросклероза, ассоциирующееся с существенным снижением качества жизни пациентов, высоким риском ампутаций нижних конечностей, инвалидностью и смертностью [1].

Распространенность заболеваний периферических артерий в общей популяции составляет от 4 до 10 % [2, 3]. При этом

распространенность перемежающейся хромоты увеличивается с 4 % среди пациентов в возрасте 40-45 лет до 6 % – среди лиц в возрасте 60-65 лет. Среди пациентов старше 70 лет распространенность возрастает до 15-20 % [4].

Заболевание периферических артерий является глобальной проблемой, которая, по оценкам исследователей, затрагивает более 200 миллионов человек во всем мире с ростом заболеваемости в результате общего роста численности населения, глобального старения, увеличения заболеваемости сахарным диабетом [5].

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей связаны с высоким риском заболеваемости ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения и сердечно-сосудистой смертности [6].

Поскольку сердечно-сосудистые заболевания ассоциируются с множеством факторов риска, профилактика и лечение должны быть комплексными и основываться на оценке всех возможных факторов риска, включая не только конвенционные (традиционные), но и неконвенционные (психосоциальные), которые включают в себя тревожность, депрессию, хронический стресс, низкий социально-экономический статус, тип личности Д [7].

Депрессия и тревожные расстройства являются растущими проблемами общественного здравоохранения [8]. Оценка депрессивных и тревожных расстройств среди пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей может улучшить оказание медицинской помощи пациентам с данной патологией [9].

Цель исследования

Изучить влияние неконвенционных факторов риска на заболевания периферических артерий.

Материал и методы

Объектом исследования были 250 пациентов (мужчин – 192 (76,8 %), женщин – 58 (23,2 %)) с хроническим облитерирующими заболеваниям артерий нижних конечностей, получавших медицинскую помощь в отделении сосудистой хирургии У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», в хирургическом отделении № 3 ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», в отделении сосудистой хирургии прединсультных состояний и неотложной нейрохирургической помощи У «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» в 2019-2020 гг. Средний возраст респондентов составил 63,2 ± 8,6 года (мужчин – 62,9 ± 8,5 года, женщин – 64,5 ± 9,3 года).

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Пациентами было подписано информированное согласие на участие в эпидемиологическом исследовании.

Оценка уровня тревожной и депрессивной симптоматики проводилась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), состоящей из двух подшкал: «тревога» (HADS-A), «депрессия» (HADS-D). Суммарный показатель в пределах 0-7 баллов указывал на отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8-10 баллов – на субклиническую тревогу/депрессию, более 10 баллов – на клинически выраженную тревогу/депрессию [10].

Для оценки личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности анкетирование проводилось с использованием Шкалы оценки уровня реактивной и личностной тревожности (Ч. Д. Спилбергер, Ю. Л. Ханин). Уровень тревожности до 30 баллов считался низким, от 30 до 45 баллов – умеренным, от 46 баллов и выше – высоким [11].

С целью выявления влияния неконвенционных факторов риска на прогрессирование заболеваний периферических артерий все респонденты были разделены на три группы в соответствии со степенью хронической артериальной недостаточности (ХАН) по Покровскому-Fontaine (1985) и подходов к лечению: 1-я группа – пациенты с ХАН 1, ХАН 2а, которые подлежат консервативному лечению (n = 55), 2-я группа – пациенты с ХАН 2б, которым показано оперативное лечение в плановом порядке (n = 91), 3-я группа – пациенты с критической ишемией, угрожающей потерей конечности (ХАН 3, ХАН 4), которым показано оперативное лечение по срочным или жизненным показаниям (n = 104).

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы «Statistica», 8.0. Для оценки распределения количественных данных использовали критерий Шапиро-Уилка (W). При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± σ), при распреде-

лении отличного от нормального рассчитывали медиану (Me), 25-й и 75-й процентили. Для сравнения независимых групп использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (U) (две группы) и Краскела-Уоллиса (H) (три группы). Достоверность связи между качественными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия x^2 Пирсона. Данные представлены в виде значения критерия x^2, его критического значения, числа степеней свободы (df). Различие между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ реактивной и личностной тревожности (РТ, ЛТ) среди пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей показал, что среди всех опрошенных ЛТ разной степени выраженности присутствовала у 95,2 % (238 случаев). Среднее значение ЛТ среди всех респондентов составило 44,0 (40,0; 49,0) балла (W = 0,98, p = 0,048), что соответствует умеренному уровню тревожности. Расчет среднего значения ЛТ у женщин продемонстрировал более высокий показатель: 46,5 (44,0; 51,0) балла (W = 0,97, p = 0,02), что соответствует высокому уровню тревожности, по сравнению с мужчинами – 43 (39,0; 48,0) балла (W = 0,98, p = 0,026), что соответствует умеренному уровню личностной тревожности. Различие средних значений ЛТ среди женщин и мужчин статистически значимо (U = 3793,0; p < 0,002), таким образом, для женщин показатели высокого уровня ЛТ более характерны, чем для мужчин.

РТ разной степени присутствовала у 91,6 % пациентов (229 случаев). При анализе реактивной тревожности у пациентов с патологией артерий нижних конечностей среднее значение составляло 45,0 (38,0; 49,0) балла (W = 0,98, p = 0,00027), что соответствует умеренному уровню. Оценка уровня реактивной тревожности у женщин продемонстрировала аналогичный результат с личностной тревожностью и составила 47,0 (42,0; 52,0) балла (W = 0,98, p = 0,006), что соответствует высокому уровню реактивной тревожности. Средний показатель реактивной тревожности у мужчин составил 44,0 (36,0; 48,0) балла (W = 0,97, p = 0,0003), что соответствует умеренному уровню. Различие средних значений РТ среди женщин и мужчин статистически значимо (U = 4260,0; p = 0,007), таким образом, для женщин характерны более высокие показатели уровня РТ, чем для мужчин.

Для оценки уровня и распространенности РТ и ЛТ среди пациентов с разной степенью тяжести хронической ишемии конечности были определены средние баллы по каждой из шкал у пациентов трех групп. Среди пациентов 1-й группы (ХАН1, ХАН2а) уровень ЛТ составил 42,0 (38,0; 47,0) балла, что соответствует умеренному уровню ЛТ. Уровень ЛТ среди пациентов 2-й группы (ХАН 2б) составил 44,0 (39,0; 48,0) балла, что соответствует умеренному уровню ЛТ. Среди пациентов 3-й группы (ХАН 3, ХАН 4) уровень ЛТ составил 46,0 (41,0; 50,0) балла, что соответствует высокому уровню ЛТ. Произведен анализ различия средних значений уровня ЛТ среди пациентов разных групп, расчет критерия Краскела-Уоллиса (H) продемонстрировал статистически значимое различие данных показателей (H = 8,98, p = 0,01).

Для анализа влияния неконвенционных факторов риска на прогрессирование хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей учитывалась степень тяжести хронической ишемии конечностей и уровень выраженности неконвенционных факторов риска.

При анализе влияния уровня ЛТ на развитие и прогрессирование заболеваний периферических артерий была сформирована таблица распределения уровня личностной тревожности и степени хронической артериальной недостаточности нижних конечностей среди всех пациентов (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов в зависимости от уровня личностной тревожности и степени ХАН, абс.ч.

Уровень ЛТ	Группы пациентов по степени ХАН			Всего
	1-я (ХАН 1, 2а)	2-я (ХАН 2б)	3-я (ХАН 3,4)	
Высокий	16	32	57	105
Умеренный	39	59	47	145
Итого	55	91	104	250

В результате статистического анализа расчетное значение критерия x^2 Пирсона составило 12,51 (p = 0,0019). При его сравнении с критическим значением для df = 2 и p = 0,05 расчетный критерий оказался большим (12,51 (x^2) > 6 ($x^2_{0,05;4}$)). Таким образом, уровень ЛТ может оказывать влияние на степень тяжести хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

Уровень РТ среди пациентов 1-й группы (ХАН1, ХАН 2а) составил 42,0 (3,0; 47,0) балла, что соответствует умеренному уровню РТ. Среди пациентов 2-й группы (ХАН 2б) уровень РТ составил 43,0 (35,0; 47,0) балла, что также соответствует умеренному уровню РТ. Среди пациентов 3-й группы (ХАН 3, ХАН4) уровень РТ составил 47,0 (43,0; 51,0) балла, что соответствует высокому уровню РТ. Проведен анализ различия средних значений уровня РТ среди пациентов разных групп, расчет критерия Краскела-Уоллиса (H) продемонстрировал статистически значимое различие данных показателей (H = 22,5, p < 0,0001). Для анализа влияния уровня РТ на развитие и прогрессирование заболеваний периферических артерий были сформированы таблицы распределения уровня реактивной тревожности и степени хронической артериальной недостаточности нижних конечностей среди всех респондентов (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов в зависимости от уровня реактивной тревожности степени ХАН, абс. ч.

Уровень РТ	Группы пациентов по степени ХАН			Всего
	1-я (ХАН 1, 2а)	2-я (ХАН 2б)	3-я (ХАН 3,4)	
Высокий	18	32	66	116
Умеренный	29	53	31	113
Низкий	8	6	7	21
Итого	55	91	104	250

В результате статистического анализа расчетное значение критерия x^2 Пирсона составило x^2 = 23,953 (p = 0,00008). При его сравнении с критическим значением для df = 4 и p = 0,05 расчетный критерий оказался большим (23,953 (x^2) > 9,5 (($x^2_{0,05;4}$)). Таким образом, уровень РТ может оказывать влияние на степень тяжести хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

Для оценки влияния тревожных и депрессивных расстройств на прогрессирование заболеваний периферических артерий были сформированы таблицы распределения уровней госпитальной тревоги и депрессии и степени хронической артериальной недостаточности нижних конечностей среди всех респондентов (таблицы 3, 4).

В результате статистического анализа расчетное значение критерия x^2 Пирсона составило 13,55 (p = 0,0089). При его сравнении с критическим значением для df = 4 и p = 0,05 расчетный критерий оказался большим (13,55 (x^2) > 9,5 (($x^2_{0,05;4}$)). Таким образом, уровень госпитальной тревоги может оказывать влияние на степень тяжести хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от уровня госпитальной тревоги и степени ХАН, абс.ч.

Уровень госпитальной тревоги	Группы пациентов по степени ХАН			Всего
	1-я (ХАН 1, 2а)	2-я (ХАН 2б)	3-я (ХАН 3, 4)	
Клинически выраженная тревога	10	8	29	47
Субклинически выраженная тревога	15	37	34	86
Норма	30	46	41	117
Итого	55	91	104	250

Таблица 4 – Распределение пациентов в зависимости от уровня госпитальной депрессии и степени ХАН, абс.ч.

Госпитальная депрессия	Группы пациентов по степени ХАН			Всего
	1-я (ХАН 1, 2а)	2-я (ХАН 2б)	3-я (ХАН 3,4)	
Присутствует депрессия	12	33	51	96
Отсутствует депрессия	43	58	53	154
Итого	55	91	104	250

В результате статистического анализа расчетное значение критерия x^2 Пирсона составило 11,545 (p = 0,0031). При его сравнении с критическим значением для df = 2 и p = 0,05 расчетный критерий оказался большим (11,545 (x^2) > 6,0 ($x^2_{0,05;4}$)). Таким образом, уровень госпитальной депрессии может оказывать влияние на степень тяжести хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует высокую распространенность личностной (95,2 % пациентов) и реактивной (91,6 % пациентов) тревожности среди пациентов с заболеванием периферических артерий, при этом, достоверно более высокие уровни ЛТ И РТ были выявлены среди пациентов с критической ишемией, угрожаемой потерей конечности (3-я группа) (46,0 (41,0; 50,0) балла; 47,0 (43,0; 51,0) балла соответственно) по сравнению со значениями в 1-й и 2-й группах пациентов. При анализе влияния тревожных расстройств и депрессии на прогрессирование заболеваний периферических артерий было установлено, что данные факторы риска могут оказывать прямое воздействие на состояние периферических артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлева ЕП, Бабушкина ЮВ, Лобанова ДА, Баркан ТА. Анализ базы зарегистрированных заболеваний периферических артерий в Екатеринбурге. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016;60(6):288-92.
2. Alzamora MT, Fores R, Pera G, Baena-Diez JM, Heras A, Sorribes M, et al. Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:8.
3. Velescu A, Clara A, Penafiel J, Grau M, Degano IR, Marti R, et al. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(5):696-705.
4. Ulrich N, Sigrid B. The process of guideline compilation. *Vasa. European Journal of Vascular Medicine*. 2019;48:1-80.
5. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-40.
6. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes F, Rahimi K, Fowkes F, Gerald R, Rudan I. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global Health*. 2019;7(8):1020-30.
7. Albus C. Psychosocial risk factors: Time for action in the lifelong prevention of coronary heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1369-70.
8. José Aderval Aragão, Larissa Gabrielly Ribeiro de Andrade, Osmar Max Gonçalves Neves, Francisco Prado Reis. Anxiety and depression in patients with peripheral arterial disease admitted to a tertiary hospital. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2019;18:327-34.
9. Громова ЕА. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Сибирский Медицинский Журнал*. 2012;2(27):22-9.
10. Zigmond AS, Snaith RP. Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta *Psychiat Scand*. 1983;67:361-70.
11. Спилбергер ЧД, Ханин ЮЛ. Исследование тревожности. *Диагностика Эмоционально-Нравственного Развития*. 2002;124-26.

REFERENCES

1. Burleva EP, Babushkina YuV, Lobanova DA, Barkan TA. Analiz bazy zaregistrirovannyh zabolevanij perifericheskih arterij v Ekaterinburge. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2016;60(6):288-92. (in Russ.)
2. Alzamora MT, Fores R, Pera G, Baena-Diez JM, Heras A, Sorribes M, et al. Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:8.
3. Velescu A, Clara A, Penafiel J, Grau M, Degano IR, Marti R, et al. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(5):696-705.
4. Ulrich N, Sigrid B. The process of guideline compilation. *Vasa. European Journal of Vascular Medicine*. 2019;48:1-80.
5. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-40.
6. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes F, Rahimi K, Fowkes F, Gerald R, Rudan I. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global Health*. 2019;7(8):1020-30.
7. Albus C. Psychosocial risk factors: Time for action in the lifelong prevention of coronary heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1369-70.
8. José Aderval Aragão, Larissa Gabrielly Ribeiro de Andrade, Osmar Max Gonçalves Neves, Francisco Prado Reis. Anxiety and depression in patients with peripheral arterial disease admitted to a tertiary hospital. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2019;18:327-34.
9. Gromova EA. Psihosocial'nye faktory riska serdechno-sosudistyh zabolevanij (obzor literatury). *Sibirskij Medicinskij Zhurnal*. 2012;2(27):22-9. (in Russ.)
10. Zigmond AS, Snaith RP. Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiat Scand*. 1983;67:361-70.
11. Spilberger CHD, Hanin YuL. Issledovanie trevozhnosti. *Diagnostika Emocional'no-Nravstvennogo Razvitiya*. 2002;124-26. (in Russ.)

Поступила 21.05.2020
Received 21.05.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:
Лызиков Алексей Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: lyzikov@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-0639-121X

Куликович Юлия Константиновна – магистрант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: yulya.tychina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1317-4662

Шаршакова Тамара Михайловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0001-5580-5939

Куликович Дмитрий Борисович – ассистент кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; https://orcid.org/0000-0002-6063-6225

Автор, ответственный за переписку:

Куликович Юлия Константиновна – e-mail: yulya.tychina@mail.ru

Information about authors:

Alexei A. Lyzikov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, EI «Gomel State Medical University»; e-mail: lyzikov@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-0639-121X

Yulia K. Kulikovich – undergraduate at the Department of Public Health and Health Care with the course of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; e-mail: yulya.tychina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1317-4662

Tamara M. Sharshakova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Health with the course of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0001-5580-5939

Dmitry B. Kulikovich – Assistant lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, EI «Gomel State Medical University»; https://orcid.org/0000-0002-6063-6225

Corresponding author:

Yulia K. Kulikovich – e-mail: yulya.tychina@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 119-123

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 119-123

СИНДРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧЕЙ

© М.С. МУРАШКИН, Т.М. ШАРШАКОВА

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить выраженность и проанализировать причины синдрома эмоционального выгорания у врачей различных специальностей.

Материал и методы. В организациях здравоохранения Республики Беларусь было проведено анкетирование врачей, в котором принял участие 331 респондент. Использовалась валидированная методика диагностики эмоционального выгорания – «Maslach Burnout Inventory». Анкета включает общую часть (вопросы, касающиеся пола, стажа работы, места работы и выбранной специализации); 22 вопроса оценивают синдром эмоционального выгорания по 3 доменам: «Эмоциональное истощение», «Деперсонализация», «Редукция профессиональных достижений»; 14 вопросов выявляют возможные причины, способствующие развитию синдрома эмоционального выгорания. В исследовании приняли участие врачи различных специальностей (акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, врач общей практики, педиатр, врач скорой медицинской помощи, хирург). Использовались социологический и статистический методы.

Результаты. Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания для врачей акушеров-гинекологов (n = 50) составил 65,3 балла; для врачей анестезиологов-реаниматологов (n = 46) – 83,1 балла; для врачей общей практики (n = 74) – 71,8 балла; для врачей-педиатров (n = 66) – 62,5 балла; для врачей скорой медицинской помощи (n = 42) – 86 баллов; для врачей-хирургов (n = 53) – 69,8 балла.

Заключение. На данный момент времени наблюдается тенденция к росту синдрома эмоционального выгорания среди всех групп специалистов. Самые высокие показатели отмечаются в группах врачей скорой медицинской помощи и врачей анестезиологов-реаниматологов. На уровне организаций здравоохранения в целях нивелирования факторов риска выгорания оптимизация организационной среды должна включать следующие критерии: наличие перспектив для финансового и карьерного роста врачей, корпоративное развитие и эффективное руководство; эффективный профсоюзный менеджмент; профессиональная, юридическая и административная поддержка врачей.

Ключевые слова: *синдром эмоционального выгорания, причины синдрома эмоционального выгорания.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Мурашкин МС, Шаршакова ТМ. Синдром эмоционального выгорания в профессиональной деятельности врачей. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):119-123.

BURNOUT SYNDROME IN THE PROFESSIONAL WORK OF DOCTORS

© MAXIM S. MURASHKIN, TAMARA M. SHARSHAKOVA

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to study the severity and analyze the causes of burnout syndrome in doctors of various specialties.

Material and methods. A survey of doctors in which 331 respondents took part was conducted in health care institutions of the Republic of Belarus. The validated method for burnout diagnosis – «Maslach Burnout Inventory» – was applied. The questionnaire includes a general part (questions regarding sex, length of service, place of work, and chosen specialization); 22 questions evaluate burnout syndrome according to 3 domains: «Emotional exhaustion», «Depersonalization», «Reduction of professional achievements»; 14 questions identify possible causes that contribute to the development of burnout syndrome. The study involved doctors of various specialties (obstetrician-gynecologist; anesthetist-resuscitator; general practitioner; pediatrician; ambulance doctor; surgeon). The sociological and statistical methods were used.

Results. The integral index of burnout syndrome for obstetrician-gynecologists (n = 50) was 65.3 points; for anesthetist-resuscitators (n = 46) – 83.1 points; for general practitioners (n = 74) – 71.8 points; for pediatricians (n = 66) – 62.5 points; for ambulance doctors (n = 42) – 86 points; for surgeons (n = 53) – 69.8 points.

Conclusion. Currently, there is a tendency towards an increase in the burnout syndrome rate among all the groups of specialists. The highest indices are observed in the groups of ambulance doctors and anesthetist-resuscitators. At the level of health care insitutions, in order to mitigate the burnout risk factors, the optimization of the organizational environment should include the following criteria: availability of prospects for financial and professional growth of doctors, corporate development and effective leadership; effective trade union management; professional, legal and administrative support of doctors.

Key words: *burnout syndrome, causes of burnout syndrome.*

FOR CITATION:
Murashkin MS, Sharshakova TM. Burnout syndrome in the professional work of doctors. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;64(2):119-123. (In Russ.)

Введение

Улучшение качества жизни трудоспособного населения является одной из векторных задач здравоохранения Республики Беларусь. Успешное решение задач, стоящих перед здравоохранением, во многом зависит от здоровья и квалификации врачей.

Актуальность заявленной темы определяется сложным характером синдрома эмоционального выгорания, а также разнородностью интерпретации его причин и проявлений, требующих исследовательских стратегий. Профессии медицинского профиля связаны с межличностными коммуникациями, поэтому для работников здравоохранения своевременная диагностика и коррекция подобных нарушений является значимой задачей. Последствия синдрома эмоционального выгорания могут повлиять как на саму личность, так и на профессиональную деятельность: ухудшается качество работы, утрачивается творческий подход к решению задач, растет число профессиональных ошибок, увеличивается число конфликтов, наблюдаются переход на другую работу и смена профессии [1, 2, 5].

Синдром эмоционального выгорания отрицательно сказывается на исполнении профессиональных обязанностей, качестве медицинской помощи. Для организаций здравоохранения данная проблема имеет многочисленные последствия: увеличение текучести кадров, ухудшение социально-психологического климата, ухудшение качественных и количественных показателей работы, увеличение заболеваемости с временной утратой трудоспособности сотрудников [3, 4].

Выявление синдрома эмоционального выгорания у врачей является актуальной проблемой и требует дальнейшего исследования.

Цель исследования

Изучить выраженность и проанализировать причины синдрома эмоционального выгорания у врачей различных специальностей.

Материал и методы

В организациях здравоохранения Республики Беларусь было проведено анкетирование врачей, в котором принял участие 331 респондент. Использовалась валидированная методика диагностики эмоционального выгорания – «Maslach Burnout Inventory». Анкета включает общую часть (вопросы, касающиеся пола, стажа работы, места работы и выбранной специализации); 22 вопроса оценивают синдром эмоционального выгорания по 3 доменам: «Эмоциональное истощение», «Деперсонализация», «Редукция профессиональных достижений»; 14 вопросов выявляют возможные причины, способствующие развитию синдрома эмоционального выгорания. В исследовании приняли участие врачи различных специальностей (акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, врач общей практики, педиатр, врач скорой медицинской помощи, хирург).

Индекс синдрома эмоционального выгорания по доменам рассчитывался следующим образом:

«Психоэмоциональное истощение» – подсчитывались результаты по следующим вопросам: 1, 2, 3, 6, 8, 13, 14, 16, 20. Максимально возможная сумма баллов – 54.

«Деперсонализация» (личностное отдаление) – подсчитывались результаты по следующим вопросам: 5, 10, 11, 15, 22. Максимально возможная сумма баллов – 30.

«Редукция личных достижений» (профессиональная мотивация) – подсчитывались результаты по следующим вопросам: 4, 7, 9, 12, 17, 18, 19, 21. Максимально возможная сумма баллов – 48 [1].

Использовались социологический и статистический методы. Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в операционной системе «Windows 7» с использованием пакета программы Microsoft Excel 2016 и пакета прикладной программы «Statistica», 13.1.

Оценка различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо количественного признака проводилась с помощью непараметрического статистического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания для врачей акушеров-гинекологов ($n = 50$) составил 65,3 балла. Полученное значение соответствует средней степени синдрома эмоционального выгорания. В соответствии со стажем работы индекс синдрома эмоционального выгорания в категории до 5 лет ($n = 19$) составил 72,5 балла; в категории от 5 до 15 лет ($n = 19$) – 54,8 балла; в категории более 15 лет ($n = 12$) – 70,6 балла.

Анализ ответов врачей акушеров-гинекологов показал, что развитию синдрома эмоционального выгорания способ-

ствуют: низкая заработная плата врача при работе на 1 ставку – 72 %; хроническая напряженная психоэмоциональная деятельность – 66 %; напряженный график работы, в том числе работа более чем на 1 ставку – 64 %; повышенная нравственная и юридическая ответственность доктора – 58 %; тяжелые условия труда и высокая нагрузка – 42 %.

Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания для врачей анестезиологов-реаниматологов (n = 46) составил 83,1 балла. Полученное значение соответствует высокой степени синдрома эмоционального выгорания. Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания у женщин (n = 26; 85,1 балла) больше, чем у мужчин (n = 20; 80,5 балла). В соответствии со стажем работы индекс синдрома эмоционального выгорания в категории до 5 лет (n = 18) составил 80,8 балла; в категории от 5 до 15 лет (n = 17) – 82,3 балла; в категории более 15 лет (n = 11) – 88,1 балла.

Наиболее актуальные причины, которые приводят к развитию синдрома эмоционального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов: тяжелые условия труда и высокая нагрузка – 78,3 %; низкая заработная плата врача при работе на 1 ставку – 73,9 %; напряженный график работы, в том числе работа более чем на 1 ставку – 71,7 %; повышенная нравственная и юридическая ответственность доктора – 67,4 %; хроническая напряженная психоэмоциональная деятельность – 63,0 %.

Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания для врачей общей практики (n = 74) составил 71,8 балла. Полученное значение соответствует средней степени синдрома эмоционального выгорания. Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания у мужчин (n = 28; 74,1 балла) больше, чем у женщин (n = 46; 70,4 балла). В соответствии со стажем работы индекс синдрома эмоционального выгорания в категории до 5 лет (n = 44) составил 73,8 балла; в категории от 5 до 15 лет (n = 30) – 68,9 балла. Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания у респондентов из города (n = 48; 76,5 балла) больше, чем у респондентов из сельской местности (n = 26; 63,1 балла).

Анализ ответов врачей общей практики показал, что развитию синдрома эмоционального выгорания способствуют: прием большого количества пациентов, прием пациентов сверх установленной нормы – 81,1 %; хроническая напряженная психоэмоциональная деятельность – 79,7 %; большой объем канцелярско-оформительской работы – 73,0 %; наличие психологически трудного контингента, с которым приходится иметь дело врачу общей практики в сфере коммуникаций – 63,5 %; низкая заработная плата врача при работе на 1 ставку – 60,8 %.

Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания для врачей-педиатров (n = 66) составил 62,5 балла. Полученное значение соответствует средней степени синдрома эмоционального выгорания. Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания у мужчин (n = 9; 75,2 балла) больше, чем у женщин (n = 57; 60,5 балла). В соответствии со стажем работы индекс синдрома эмоционального выгорания в категории до 5 лет (n = 28) составил 69,7 балла; в категории от 5 до 15 лет (n = 21) – 61,1 балла, в категории более 15 лет (n = 17) – 52,4 балла.

Наиболее актуальные причины, которые приводят к развитию синдрома эмоционального выгорания у врачей-педиатров: низкая заработная плата врача при работе на 1 ставку – 83,3 %; прием большого количества пациентов, прием пациентов сверх установленной нормы – 77,3 %; хроническая напряженная психоэмоциональная деятельность – 71,2 %; большой объем канцелярско-оформительской работы – 66,7 %; напряженный график работы, в том числе работа более чем на 1 ставку – 65,1 %.

Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания для врачей скорой медицинской помощи (n = 42) составил 86 баллов. Полученное значение соответствует высокой степени синдрома эмоционального выгорания. Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания у женщин (n = 16; 91,3 балла) больше, чем у мужчин (n = 26; 82,8 балла). В соответствии со стажем работы индекс синдрома эмоционального выгорания в категории до 5 лет (n = 20) составил 90,2 балла; в категории от 5 до 15 лет (n = 14) – 81,7 балла, в категории более 15 лет (n = 8) – 83,5 балла.

Анализ ответов врачей скорой медицинской помощи показал, что развитию синдрома эмоционального выгорания способствуют: тяжелые условия труда и высокая нагрузка – 85,7 %; напряженный график работы, работа более чем на 1 ставку – 81,0 %; наличие психологически трудного контингента, с которым приходится иметь дело доктору в сфере коммуникаций – 78,6 %; хроническая напряженная психоэмоциональная деятельность – 73,8 %; повышенная нравственная и юридическая ответственность врача – 59,5 %.

Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания для врачей-хирургов (n = 53) составил 69,8 балла. Полученное значение соответствует средней степени синдрома эмоционального выгорания. Интегральный индекс синдрома эмоционального выгорания у женщин (n = 20; 73,8 балла) больше, чем у мужчин (n = 33; 67,4 балла). В соответствии со стажем работы индекс синдрома эмоционального выгорания в категории до 5 лет (n = 18) составил 66,7 балла; в категории от 5 до 15 лет (n = 19) – 68,8 балла, в категории более 15 лет (n = 16) – 74,5 балла.

Анализ ответов врачей-хирургов показал, что развитию синдрома эмоционального выгорания способствуют: низкая заработная плата врача при работе на 1 ставку – 83,0 %; напряженный график работы, в том числе работа более чем на 1 ставку – 81,1 %; тяжёлые условия труда и высокая нагрузка – 73,6 %; хроническая напряженная психоэмоциональная деятельность – 64,2 %; наличие психологически трудного контингента, с которым приходится иметь дело доктору в сфере коммуникаций – 62,3 %.

Заключение

В связи с высоким процентом врачей, которые отмечают напряженный график работы, тяжелые условия труда и высокую нагрузку, прием пациентов сверх установленной нормы необходимо разработать меры по оптимизации трудового процесса и усовершенствованию профсоюзного менеджмента. Необходимо предоставить каждому сотруднику права и возможности вносить свои предложения о рационализации рабочего процесса.

На уровне организаций здравоохранения в целях нивелирования факторов риска выгорания оптимизация организационной среды должна включать следующие критерии: наличие перспектив для финансового и карьерного роста врачей, корпоративное развитие и эффективное руководство; эффективный профсоюзный менеджмент; юридическая и административная поддержка врачей. С позиций системного подхода личностно ориентированная помощь в преодолении синдрома эмоционального выгорания будет более эффективной в случае, когда она осуществляется одновременно в нескольких направлениях: самопомощь (самоменеджмент, тайм-менеджмент, саморазвитие), оптимизация гигиенических и мотивационных условий труда и организационной культуры, оказание специализированной профессиональной помощи (консультационной, морально-психологической, профилактико-реабилитационной, экономической, информационной, коммуникативной).

ЛИТЕРАТУРА

1. Палченкова МВ, Коньков АВ, Конькова ЛА. Синдром эмоционального выгорания врачей [Электронный ресурс]. *Медицинский Вестник МВД.* 2016;6(85):65-69. [дата обращения: 2020 Май 3]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27315746_99880196.pdf
2. Кузнецова ОА. Динамика личностного смысла профессиональной деятельности при развитии синдрома эмоционального выгорания у врачей анестезиологов реаниматологов [Электронный ресурс]. *Актуальные Проблемы Права, Экономики и Управления.* 2016;12:256-57. [дата обращения: 2020 Май 3]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26191784_56397683.pdf
3. Огнерубов НА, Карпова ЕБ. Синдром эмоционального выгорания у врачей и студентов медицинских вузов [Электронный ресурс]. *Вестник Тамбовского Университета.* 2017; 22(1):221-31. [дата обращения: 2020 Май 3]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28821733_47086770.pdf
4. Зыкова ЗН, Горбунова ЛА. Исследование синдрома эмоционального выгорания в группе врачей стоматологов [Электронный ресурс]. *Новая Наука: Стратегии и Векторы Развития.* 2016;118(3):71-74. [дата обращения: 2020 Май 3]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_ 27424339_ 68265664.pdf
5. Шоманбаева АО, Бажан ТМ. О проблеме дифференциации синдрома психического выгорания и синдрома хронической усталости [Электронный ресурс]. *Ученые Записки Санкт-Петербургского Государственного Института Психологии и Социальной Работы.* 2018;29(1):133-36. [дата обращения: 2020 Май 3]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_38238947_18471505.pdf

REFERENCES

1. Palchenkova MV, Konkov AV, Konkova LA. The burnout syndrome of doctors [Electronic resource]. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2016;6(85):65-69. [circulation date: 2020 May 3]. https://www.elibrary.ru/download/ elibrary_27315746_99880196.pdf
2. Kuznetsova OA. The dynamics of the personal meaning of professional activity in the development of burnout syndrome among resuscitation anesthetists [Electronic resource]. *Actual Problems of Law, Economics and Management*. 2016;12:256-57. [circulation date: 2020 May 3]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26191784_56397683.pdf
3. Ognerubov NA, Karpova EB. Burnout syndrome in doctors and medical students [Electronic resource]. *Bulletin of the Tambov University*. 2017;22(1):221-31. [circulation date: 2020 May 3]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28821733_47086770.pdf
4. Zykova ZN, Gorbunova LA. Study of burnout syndrome in a group of dentists [Electronic resource]. *New Science: Strategies and Development Vectors*. 2016;118(3):71-74. [circulation date: 2020 May 3]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27424339_68265664.pdf
5. Shomanbaeva AO, Bazhan TM. On the problem of differentiation of burnout syndrome and chronic fatigue syndrome [Electronic resource]. *Scientific Notes of the St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work*. 2018;29(1):133-36. [circulation date: 2020 May 3]. https://www.elibrary.ru/ download/elibrary_38238947_18471505.pdf

Поступила 25.05.2020
Received 25.05.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Мурашкин Максим Сергеевич – магистр медицинских наук, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: mmmurashkin@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2753-3141

Шаршакова Тамара Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: sharshakova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7825-9372

Автор, ответственный за переписку:

Мурашкин Максим Сергеевич – e-mail: mmmurashkin@mail.ru

Information about authors:

Maxim S. Murashkin – Master of Medical Sciences, Assistant lecturer at the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: mmmurashkin@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2753-3141

Tamara M. Sharshakova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: sharshakova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7825-9372

Corresponding author:

Maxim S. Murashkin – e-mail: mmmurashkin@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 124-129

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 124-129

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА «ПЕРВИЧНЫХ» БИОЭТИЧЕСКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ СТУДЕНТОВ-ПЕРВОКУРСНИКОВ И ВЫПУСКНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

© А.М. ОСТРОВСКИЙ, И.Н. КОЛЯДА

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести социологическое исследование, направленное на выявление «первичных» биоэтических представлений студентов 1-го и 6-го курсов лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Материал и методы. Проведен анализ результатов анкетирования 115 студентов 1-го курса и 114 студентов 6-го курса лечебного факультета.

Результаты. Выявлено статистически значимое различие ответов студентов 1-го и 6-го курсов на вопросы, касающиеся использования тела человека или его отдельных органов и тканей для целей практической медицины или медико-биологических исследований (x^2 = 5,27; p = 0,022), социального статуса человека как основы для принятия решений по поводу каких-либо медико-биологических манипуляций (x^2 = 9,33; p = 0,002), необходимости нынешней формы биологического существования человека в будущем (x^2 = 6,51; p = 0,011), приемлемости для человеческого общества в будущем отделять его личное сознание от физического тела (x^2 = 4,23; p = 0,04), необходимости принятия специальной «клятвы» для выполнения профессиональных обязанностей в повседневной деятельности врача (x^2 = 8,92; p = 0,003).

Заключение. Результаты исследования показали отсутствие у студентов 1-го курса четко сформированной системы биоэтических представлений о живом и возможностях медицинских манипуляций с ним, обусловленной недостатком необходимых релевантных знаний. Студенты 6-го курса демонстрируют более осознанные ответы на вопросы анкеты, что свидетельствует о наличии теоретических знаний и формировании у них биоэтического мировоззрения для последующей выработки на этой основе практических навыков принятия моральных решений.

Ключевые слова: *начальные биоэтические представления, биоэтическое мировоззрение, биомедицинские технологии, студенты-медики.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ
Островский АМ, Коляда ИН. Сравнительная характеристика «первичных» биоэтических представлений студентов-первокурсников и выпускников медицинского вуза. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):124-129.

COMPARATIVE DESCRIPTION OF «PRIMARY» BIOETHICAL NOTIONS OF FIRST-YEAR AND FINAL-YEAR MEDICAL STUDENTS

© ARTIOM M. OSTROVSKY, INNA N. KOLIADA

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to conduct a sociological study aimed at identifying the «primary» bioethical notions of the first-year and six-year students of the Faculty of General Medicine of the educational institution «Gomel State Medical University».

Material and methods. The results of a survey of 115 first-year students and 114 six-year students of the Faculty of General Medicine were analyzed.

Results. The survey has revealed statistically significant differences in the responses of the first- and six-year students to questions regarding the use of the human body or its separate organs and tissues for purposes of practical medicine or biomedical research (x^2 = 5.27; p = 0.022), personal social status as the basis for making decisions about any medico-biological manipulation (x^2 = 9.33; p = 0.002), necessity of the present-day form of human biological existence in future (x^2 = 6.51; p = 0.011), acceptability of separating personal consciousness from the physical body for the human society in future (x^2 = 4.23; p = 0.04), necessity to take a special «oath» to perform professional activities in everyday medical practice (x^2 = 8.92; p = 0.003).

Conclusion. The results of the study have shown that the first-year students have no clearly formed system of bioethical notions of living beings and possibilities for medical manipulations with them due to the lack of essential relevant knowledge. The sixth-year students demonstrate more conscious answers to the questionnaire questions, which indicates the presence of theoretical knowledge and formation of their bioethical outlook for the subsequent development of practical skills for making moral decisions on this basis.

Key words: *primary bioethical notions, bioethical outlook, biomedical technologies, medical students.*

FOR CITATION:
Ostrovsky AM, Koliada IN. Comparative description of "primary" bioethical notions of first-year and final-year medical students. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):124-129. (In Russ.)

Введение

Глобальный характер революционного воздействия последних достижений современной медицины на жизнь и здоровье людей стал предпосылкой для появления в общественном сознании новых нравственно-этических проблем. Не подлежит сомнению тот факт, что медицина основана на нормах морали, имеет моральное значение и полна глубокого морального смысла [1, 2, 3, 4].

Пренебрежение связью между моралью и медициной влечет за собой не только распад последней, но и разрушение всей «естественной основы человеческого общества». В этой связи стала особенно очевидной необходимость формирования у студентов-медиков биоэтического мировоззрения и выработки на его основе практических навыков принятия моральных решений [5, 6].

Успешное овладение способностями к осуществлению биоэтических, а значит, морально ответственных действий является непременным условием формирования профессионально значимых компетенций на додипломном этапе освоения программ среднего и высшего медицинского образования [6, 7].

Цель исследования

Провести социологическое исследование, направленное на выявление «первичных» биоэтических представлений у студентов-первокурсников и студентов 6-го курса лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели был выбран социологический метод. Опрос студентов проводился по анкете, предложенной сотрудниками кафедры философии, биомедицинской этики и гуманитарных наук Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В анкетировании приняли участие 115 (46,09 % женского и 53,91 % мужского пола) студентов 1-го курса лечебного факультета и 114 (69,91 % женского и 30,09 % мужского пола) студентов 6-го курса лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет», чей средний возраст составил 19,09 ± 1,43 и 22,98 ± 1,25 года соответственно.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи компьютерной программы Microsoft Excel, 2010 с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков и достоверностью полученных показателей при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

I. Анализ результатов анкетирования студентов-первокурсников

На вопрос: «Какое место, по Вашему мнению, занимает «человек разумный» в живой природе?» – респонденты ответили следующим образом: равное со всеми живыми существами природы считают 56 (48,7 %) опрошенных студентов; центральное, то есть главное или основное («венец природы», «хозяин природы» и т. д.) – 57 (49,57 %). Затруднились с ответом на этот вопрос 2 (1,74 %) студента.

По мнению большинства опрошенных – 68 (59,13 %) студентов, в настоящее время самая главная задача медицины состоит в сохранении, защите жизни и здоровья человека; 43 (37,39 %) студента считают медицинскую помощь человеку в рамках его представления о собственной жизни и здоровье. И то, и другое считают 3 (2,61 %) студента, и лишь 1 (0,87 %) затруднился с ответом на этот вопрос.

Из числа опрошенных 66 (57,39 %) студентов полагают, что развитие современной медико-биологической науки может привести к отрицательным последствиям для общества в целом и для отдельных его представителей, в частности: угроза жизни – 6 (5,22 %), прекращение разумной жизни на Земле – 7 (6,09 %), нарушение естественных процессов – 19 (16,52 %), биологическое оружие – 30 (26,09 %), клонирование – 13 (11,3 %) и др. Всего 48 (41,74 %) респондентов так не считают, 1 (0,87 %) затруднился с ответом на данный вопрос.

Среди опрошенных студентов 71 (61,74 %) считает, что при проведении каких-либо медико-биологических исследований или мероприятий интересы общества могут быть выше интересов отдельных граждан, 39 (33,91 %) респондентов так не считают, лишь 2 (1,74 %) анкетированных полагают, что интересы общества могут быть выше интересов отдельных граждан только, если эти граждане сами

дали согласие на проведение подобных исследований и мероприятий, 3 (2,61 %) человека затруднились с ответом на этот вопрос.

В случае возникновения в медицинской практике конфликта между требованием законов и требованием совести врача 62 (53,91 %) респондента придерживаются позиции, что нужно поступать по закону, 50 (43,48 %) – по совести, 3 (2,61 %) затруднились ответить на данный вопрос.

Всего 17 (14,78 %) студентов полагают, что тело человека (живого или умершего) или его отдельные органы и ткани могут быть объектом «купли-продажи» для практической медицины или медико-биологических исследований, «дарения» – 54 (46,96 %), «и то и другое» – 9 (7,83 %), «ни то и ни другое» – 30 (26,0 9%). Затруднились с ответом на этот вопрос 5 (4,35 %) студентов.

Несомненно, данная технология позволяет оказать действенную медицинскую помощь страдающим людям, без которой они были бы обречены на неминуемую смерть или инвалидность. Однако органы человека ни в коем случае не могут служить предметом «купли-продажи» [7].

Пересадка органов и (или) тканей от донора к реципиенту может осуществляться лишь при добровольном информированном согласии и ради спасения жизни другого человека, однако среди опрошенных студентов об этом знали только 2 (1,74 %) человека.

По мнению большинства анкетированных – 55 (52,75 %) респондентов, социальный статус человека может быть критерием для принятия решений по поводу каких-либо медико-биологических манипуляций (забор органов или пересадка, генно-инженерные и другие манипуляции и прочее), в то время как 58 (45,05 %) студентов так не считают, 2 (2,2 %) студента затруднились ответить на данный вопрос. Еще больше студентов – 96 (82,42 %) полагают, что нынешняя форма биологического существования человека является необходимой и в будущем для существования человеческой цивилизации. При этом 1 (0,87 %) человек из них считает, что многие из этих процессов со временем можно будет заменить. Противоположной точки зрения придерживаются 19 (16,52 %) анкетированных.

Из числа опрошенных 48 (41,74 %) человек полагают, что в будущем будет приемлемым отделять сознание человека от физического тела. Однако все же большинство – 66 (57,39 %) не согласны с данным утверждением, причем 1 (0,87 %) из них считает, что все зависит от будущего, которое нас ждет: если оно будет как сейчас, то вряд ли, а если мы вернемся чуть больше к истокам, прошлому, то вполне возможно. Еще 1 (0,87 %) не смог дать конкретный ответ на поставленный вопрос.

Также большинство респондентов – 70 (60,87 %) считают, что причиной появления этических норм и правил в медицине явилась общественная целесообразность контроля над медициной. Наличие «высших» – от Бога, от Высшего Разума правил поведения человека по отношению друг к другу, как причину появления этических норм и правил в медицине, указали 28 (24,35 %) человек. И то и другое отметили 3 (2,61 %) анкетированных студента. Среди прочих вариантов ответа встречались следующие: «возраставшая со временем необходимость этого», «постоянный хаос», «общественная целесообразность обращения медицинского персонала с окружающими», «совесть, честность и долг перед пациентом», «чтобы уметь понимать и разговаривать» и др.

На вопрос: «Считаете ли Вы, что в наше время врач должен давать специальную «клятву» для выполнения своей профессиональной деятельности (Клятва Гиппократа или ее различные национальные модификации) или достаточно только соблюдения общегражданских законов и наличия специальных медицинских знаний и умений?» – респонденты ответили следующим образом: «да, клятва необходима» – так считают 44 (38,26 %) опрошенных; «нет, достаточно профессионализма и соблюдения общих законов» – такого мнения придерживаются 65 (56,52 %) анкетированных, причем 1 (0,87 %) из них уточнил, что клятва не делает его идеальным врачом, который будет всегда следовать этой клятве; нужно понимать свои способности, осознавать, что ты делаешь, чтобы не навредить. 3 (2,61 %) студента указали оба варианта ответа, еще 3 (2,61 %) не смогли ответить на данный вопрос.

II. Анализ результатов анкетирования студентов-шестикурсников

На вопрос» «Какое место, по Вашему мнению, занимает «человек разумный» в живой природе?» – респонденты ответили следующим образом: равное со всеми живыми существами природы считают 52 (45,61 %) опрошенных студента; центральное, то есть главное, основное («венец природы», «хозяин природы» и т. д.) – 61 (53,51 %). Затруднился с ответом на этот вопрос 1 (0,88 %) студент.

По мнению большинства опрошенных студентов – 59 (51,75 %), в настоящее время самая главная задача медицины состоит в сохранении, защите жизни и здоровья человека; 55 (48,25 %) человек считают медицинскую помощь человеку в рамках его личного представления о собственной жизни и здоровье.

Из числа опрошенных 60 (52,63 %) студентов полагают, что развитие современной медико-биологической науки может привести к таким отрицательным последствиям для общества в целом и для отдельных его представителей, как угроза жизни – 16 (14,04 %), прекращение разумной жизни на Земле – 9 (7,89 %), нарушение естественных процессов – 38 (33,33 %), биологическое оружие – 30 (26,32 %), клонирование – 14 (12,28 %) и т. д. 52 (45,61 %) респондента так не считают, 2 (1,75 %) человека затруднились с ответом на данный вопрос.

Всего 71 (62,28 %) опрошенный студент считает, что при проведении каких-либо медико-биологических исследований или мероприятий интересы общества могут быть выше интересов отдельных граждан. Однако 42 (36,84 %) респондента так не считают, 1 (0,88 %) анкетированный затруднился с ответом на этот вопрос.

В случае возникновения в медицинской практике конфликта между требованием законов и требованием совести врача 69 (60,53 %) респондентов придерживаются позиции, что нужно поступать по закону, 41 (35,96 %) – по совести, 1 (0,88 %) – в зависимости от случая, 3 (2,63 %) студента затруднились ответить на данный вопрос.

Полагают, что тело человека (живого или умершего) или его отдельные органы и ткани могут быть объектом «купли-продажи» для целей практической медицины или медико-биологических исследований 29 (25,44 %) студентов, «дарения» – 37 (32,46 %), «и то и другое» – 7 (6,14 %), «ни то и ни другое» – 41 (35,96 %).

По мнению 31 (27,19 %) респондента, социальный статус человека может быть основой для принятия решений по поводу каких-либо медико-биологических манипуляций (забор органов, их пересадка и др.), в то время как 80 (70,18 %) анкетированных так не считают, в зависимости от случая считают 2 (1,75 %) студента, 1 (0,88 %) затруднился ответить на данный вопрос. Еще больше студентов – 77 (67,54 %) полагают, что нынешняя форма биологического существования человека является обязательной и в будущем для существования человеческой цивилизации. Вместе с тем противоположной точки зрения придерживаются 36 (31,58 %) человек. Затруднился с ответом на этот вопрос 1 (0,88 %) студент.

Из числа опрошенных студентов 64 (56,14 %) полагают, что для человеческого общества в будущем будет приемлемо, если развитие науки даст возможность отделять его сознание от его физического тела. Однако 49 (42,98 %) не согласны с данным мнением. Еще 1 (0,88 %) анкетированный не смог дать конкретный ответ на поставленный вопрос.

Также большинство респондентов – 81 (71,05 %) считает, что причиной появления этических норм (кодексов, правил, клятв и др.) в медицине явилась общественная целесообразность контроля над медициной. Наличие «высших» – от Бога, от Высшего Разума правил поведения человека по отношению друг к другу, как причину появления этических норм и правил в медицине, указали 20 (17,54 %) человек. И то и другое отметил 1 (0,88 %) опрошенный студент. Среди прочих вариантов ответа встречались следующие: «взаимоуважение между врачом и пациентом», «принцип гуманизма», «психологический аспект», «способ контроля над людьми» и др.

На вопрос: «Считаете ли Вы, что в наше время врач должен давать какую-то специальную «клятву» для выполнения своей профессиональной деятельности и профессиональных обязанностей или достаточно соблюдения общегражданских законов и наличия у него специальных медицинских знаний и умений?» - респонденты ответили следующим образом: «да, клятва необходима» – так считают 24 (21,05 %) студента; «нет, достаточно профессионализма и соблюдения общих законов», – такого мнения придерживается большинство анкетированных студентов – 90 (78,95 %).

Сравнительный анализ с применением критерия соответствия Пирсона показал статистически значимое различие ответов студентов 1-го и 6-го курсов на вопросы, касающиеся использования физического тела человека (живого или умершего) или его отдельных органов и тканей для целей практической медицины или медико-биологических исследований (x^2 = 5,27; p = 0,022), социального статуса человека в качестве основы для принятия решений по

поводу каких-либо медико-биологических манипуляций (x^2 = 9,33; p = 0,002), необходимости нынешней формы биологического существования человека и в будущем (x^2 = 6,51; p = 0,011), приемлемости для человеческого общества в будущем (по желанию человека или по общественно-признанным критериям) отделять его сознание от тела (x^2 = 4,23; p = 0,04), а также необходимости специальной врачебной «клятвы» для выполнения профессиональных обязанностей в повседневной деятельности врача (x^2 = 8,92; p = 0,003).

Заключение

Прежде чем подводить итог вышесказанному, хотелось бы обратить внимание на то обстоятельство, что начало обучения в медицинском вузе связано с формированием у студентов биоэтического мировоззрения, выступающего в качестве методологической основы для дальнейшей выработки у них практических навыков морального решения экзистенциальных (метафизических) проблем человеческого бытия. На первом курсе, то есть в самом начале базовой теоретической подготовки у студентов еще нет сформированных взглядов на проблемы биоэтики в связи с отсутствием необходимых релевантных знаний. Вместе с тем, как видно из анализа проведенных исследований, студенты 6-го курса лечебного факультета демонстрируют более осознанные ответы на вопросы анкеты, что свидетельствует о наличии системы базовых теоретических знаний и формировании у них биоэтического мировоззрения для последующей выработки на этой основе практических навыков принятия моральных решений.

Однако, как показали результаты проведенного исследования, ни одна из рассмотренных биоэтических проблем не имеет однозначного решения. Выбор решений зависит от пола, социальной среды, экономического положения, политических взглядов, религиозных убеждений, культурного развития, нормативно-правовой базы и т. п., в конечном итоге реализуясь в виде «культурной рефлексии национальной модели медицины» [3].

Таким образом, определение влияния каждого из этих факторов на биоэтические представления студентов-медиков, и как следствие, формирование у них биоэтического мировоззрения требуют проведения дальнейших, углубленных исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартко АН. Биомедицинская этика: к вопросу о философских основаниях концепций субъективности и современная теория морали. В кн: Методологические и социальные проблемы медицины и биологии. Москва, РФ: ММСИ; 2003. с. 126-37.
2. Иванюшкин АЯ, Попова ОВ. Проблема смерти мозга в дискурсе биоэтики. Москва, РФ: Nota bene; 2013. 286 с.
3. Седова НН. Биоэтика. Волгоград, РФ: Изд-во ВолгГМУ; 2011. 216 с.
4. Силуянова ИВ. Биомедицинская этика в системе медико-биологических знаний. *Медицинское Право и Этика.* 2000;2:66-74.
5. Ляуш ЛБ, Сабурова ВИ, Силуянова ИВ, Сушко НА. Мировоззрение и биоэтические представления российских студентов-медиков. *Медицинское Право и Этика.* 2002;2:67-82.
6. Семенова ОА. Формирование биоэтической ответственности в профессиональной деятельности у студентов медицинского вуза: дис. … канд. пед. наук. Ставрополь, РФ; 2011. 173 л.
7. Светличная ТГ, Чумакова ГН, Степанов ЕС, Ларионова НС. Характеристика начальных биоэтических представлений обучающихся в медицинском вузе. *Экология Человека.* 2015;5:14-20.

REFERENCES

1. Bartko AN. Biomeditsinskaya etika: k voprosu o filosofskikh osnovaniyakh kontseptsiy sub"yektivnosti i sovremennaya teoriya morali. V kn: Metodologicheskiye i sotsial'nyye problemy meditsiny i biologii. Moskva, RF: MMSI; 2003. p. 126-37. (in Russ.).
2. Ivanyushkin AYa, Popova OV. Problema smerti mozga v diskurse bioetiki. Moskva, RF: Nota bene; 2013. 286 p. (in Russ.).
3. Sedova NN. Bioetika. Volgograd, RF: Izd-vo VolgGMU; 2011. 216 p. (in Russ.).
4. Siluyanova IV. *Meditsinskoye Pravo i Etika.* 2000;2:66-74. (in Russ.).
5. Lyaush LB, Saburova VI, Siluyanova IV, Sushko NA. *Meditsinskoye Pravo i Etika.* 2002;2:67-82. (in Russ.).
6. Semenova OA. Formirovaniye bioeticheskoy otvetstvennosti v professional'noy deyatel'nosti u studentov meditsinskogo vuza: dis. … kand. ped. nauk. Stavropol', RF; 2011. 173 p. (in Russ.).
7. Svetlichnaya TG, Chumakova GN, Stepanov ES, Larionova NS. *Ekologiya Cheloveka.* 2015;5:14-20. (in Russ.).

Поступила 08.05.2020
Received 08.05.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Островский Артем Михайлович – м.м.н., старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: Arti301989@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1729-9750

Коляда Инна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: innakolyada.gomel@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0001-6704-4583

Автор, ответственный за переписку:

Островский Артем Михайлович – e-mail: Arti301989@mail.ru

Information about authors:

Artiom M. Ostrovsky – Master of Medical Sciences, Senior lecturer at the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: Arti301989@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1729-9750

Inna N. Koliada – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: innakolyada.gomel@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0001-6704-4583

Corresponding author:

Artiom M. Ostrovsky – e-mail: Arti301989@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 130-135

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 130-135

POLYMORPHISM OF THE GLYCEROL-3-PHOSPHATE OXIDASE GENE AS ONE OF THE *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* GENETIC FEATURES INFLUENCING THE FORMATION OF PATHOGENICITY FACTORS

© SVETLANA A. KOSTIUK, TATYANA V. HLINKINA, OLGA S. POLUYAN, TATYANA V. RUDENKOVA

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to identify possible genetic variants of *Mycoplasma pneumoniae* in a glycerol-3-phosphate oxidase gene fragment corresponding to the FAD binding domain of the enzyme, and to study their pathogenic properties.

Material and methods: The material for the obtainment of *Mycoplasma pneumoniae* isolates was sputum, epithelial cell scrapings from the nasopharynx, tracheobronchial secretion from 85 children and adolescents diagnosed with bronchitis and pneumonia and detecting *Mycoplasma pneumoniae* DNA. The isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from the clinical material was proceeded in a mycoplasma medium without an energy source. The DNA isolation from the biological material and from the culture fluid was performed by the method of sorption extraction. The sediment of the cellular elements of the sputum was used for the DNA extraction with the use of the CTAB reagent.

Results. Synonymous and non-synonymous nucleotide substitutions have been identified in 54 clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. It has been found that the amino acid substitutions His51Leu and Asp55His are essential for the realization of the pathogenic potential of the *Mycoplasma pneumoniae* isolates associated with the production of hydrogen peroxide.

Conclusion. The A152T (His51Leu) and G163C (Asp55His) substitutions were identified in the G3P oxidase gene of the Mycoplasma pneumonia clinical isolates, and their presence was associated with the variability in the activity of the enzyme. The *Mycoplasma pneumoniae* isolates carrying the A152T substitution (His51Leu) produced hydrogen peroxide in significantly lower amounts (5 mg/l) in comparison with the reference strain (10 mg/l) and had reduced cytotoxicity in relation to respiratory epithelial cells. The *Mycoplasma pneumoniae* isolates carrying the substitution G163C (Asp55His) were characterized by enhanced pathogenic properties, such as increased production of hydrogen peroxide (25 mg/l) and more pronounced cytotoxicity towards respiratory epithelial cells.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae, glycerol-3-phosphate oxidase, hydrogen peroxide, nucleotide substitutions, cytotoxicity.*

FOR CITATION:
Kostiuk SA, Hlinkina TV, Poluyan OS, Rudenkova TV. Polymorphism of the glycerol-3-phosphate oxidase gene as one of the *Mycoplasma Pneumoniae* genetic features influencing the formation of pathogenicity factors. *Problems of Health and Ecology=Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):130-135. (In Russ.)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ГЛИЦЕРОЛ-3-ФОСФАТ ОКСИДАЗЫ КАК ОДИН ИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

© С.А. КОСТЮК, Т.В. ГЛИНКИНА, О.С. ПОЛУЯН Т.В. РУДЕНКОВА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель: выявить возможные генетические варианты *Mycoplasma pneumoniae* по фрагменту гена глицерол-3-фосфат оксидазы, соответствующему ФАД связывающему домену фермента, и изучить их патогенные свойства.

Материалы и методы. Материалом для получения изолятов *Mycoplasma pneumoniae* стали мокрота, соскобы эпителиальных клеток из носоглотки, трахеобронхиальный секрет 85 детей и подростков с диагнозами бронхит и пневмония, у которых была выявлена ДНК *Mycoplasma pneumoniae*. Выделение *Mycoplasma pneumoniae* из клинического материала проводили с использованием среды для микоплазм без источника энергии. Выделение ДНК из биологического материала пациентов и культуральной жидкости проводили методом сорбционной экстракции. Осадок клеточных элементов мокроты использовали для выделения ДНК с применением ЦТАБ реактива.

Результаты. В 54 клинических изолятах *Mycoplasma pneumoniae* выявлены синонимичные и несинонимичные нуклеотидные замены. Установлено, что аминокислотные замены His51Leu и Asp55His являются значимыми для реализации патогенного потенциала изолятов *Mycoplasma pneumoniae*, связанного с продукцией пероксида водорода.

Заключение. В гене ГЗФ оксидазы клинических изолятов *Mycoplasma pneumoniae* выявлены замены A152T (His51Leu) и G163C (Asp55His), наличие которых сопровождалось вариабельностью активности фермента. Изоляты Mycoplasma pneumoniae, несущие замену A152T (His51Leu), продуцировали пероксид водорода значимо ниже (5 мг/л) уровня продукции референсным штаммом (10 мг/л) и проявляли сниженную цитотоксичность по отношению к клеткам респираторного эпителия, тогда как изоляты *Mycoplasma pneumoniae*, несущие замену G163C (Asp55His), характеризовались усиленным патогенными свойствами, что проявлялось в повышенной продукции пероксида водорода (25 мг/л) и более выраженной цитотоксичности по отношению к клеткам респираторного эпителия.

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae, глицерол-3-фосфат оксидаза, пероксид водорода, нуклеотидные замены, цитотоксичность.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Костюк СА, Глинкина ТВ, Полуян ОС, Руденкова ТВ. Полиморфизм гена глицерол-3-фосфат оксидазы как один из генетических факторов патогенности *Mycoplasma pneumoniae. Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):130-135.

Introduction

Mycoplasma pneumoniae infects the human respiratory tract and is an etiological factor of various nosological forms of respiratory pathology: sinusitis, pharyngitis, laryngitis, bronchitis, pneumonia, bronchial asthma [1]. The distinguishing features of the pathogen include the small genome, the absence of the cell wall and limited metabolic possibilities, as with gram-positive streptococci from which mycoplasma originated, *Mycoplasma pneumoniae* lacks such metabolic pathways as the tricarboxylic acid cycle and the electron transport chain with cytochromes. Therefore, glycolysis is of primary importance for the pathogen in terms of the provision of energy resources [2]. This metabolic pathway is closely related to the pathogenicity of *Mycoplasma pneumoniae*, since during the glycolysis reactions hydrogen peroxide is released, which, in addition to its bactericidal action, has a cytopathic effect on the cells of the respiratory tract [3].

Hydrogen peroxide is a universal pathogenetic marker secreted by *Mycoplasma pneumoniae* during the reaction of the conversion of glycerol to dihydroxyacetonephosphate. This reaction is catalyzed by the enzyme glycerol-3-phosphate (G3P) oxidase (EC 1.1.3.21) [4]. The presence of G3P oxidase is a distinctive feature of *Mycoplasma pneumoniae*, since most microorganisms have G3P dehydrogenase (EC 1.1.1.8), reacting with which electrons pass to nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and hydrogen peroxide is not formed. *Mycoplasma pneumoniae* G3P oxidase reduces molecular oxygen to hydrogen peroxide. This process is an important factor for the determination of the cytotoxic properties of the pathogen [5].

Mycoplasma infection is characterized by variable course patterns ranging from mild forms to severe pathologies [6]. The heterogeneity of the *Mycoplasma pneumoniae* G3P oxidase gene can cause different levels of hydrogen peroxide production and, as a result, clinical variants of mycoplasma infection will develop. At present, Mycoplasma pneumoniae G3P oxidase is likely to be a possible therapeutic target [7], but little is known about the structural features of the *Mycoplasma pneumoniae* enzyme gene recovered from the biological material of patients with respiratory pathology, as well as about the features of the production of hydrogen peroxide by the clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. *Mycoplasma pneumoniae* G3P oxidase includes flavin adenine dinucleotide (FAD) binding domain and substrate binding domain, the FAD binding domain being involved in proton transfer with the formation of hydrogen peroxide [8]. Therefore, the study of the *Mycoplasma pneumoniae* oxidase gene fragment corresponding to this domain proves relevant.

Objective

To identify possible genetic variants of Mycoplasma pneumoniae in the glycerol-3-phosphate oxidase gene fragment corresponding to the FAD binding domain of the enzyme, and to study their pathogenic properties.

Materials and methods

Acquisition of the clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae.* The material for the obtainment of *Mycoplasma pneumoniae* was sputum, epithelial cell scrapings from the nasopharynx (hereinafter referred to as scrapings), tracheobronchial secretion of 85 children and adolescents diagnosed with bronchitis and pneumonia (from 0 to 15 years) and detecting *Mycoplasma pneumoniae* DNA.

To isolate *Mycoplasma pneumoniae* from the clinical material, a 100 µl sample of the biological material was placed in 1 ml of a mycoplasma medium (broth with mycoplasma additive, Thermo Scientific. Oxoid), but without an energy source, i.e. glucose, and with antibacterial agents (penicillin and talia acetate) to inhibit the growth of the concomitant microflora. Cultures were kept for 30 min at room temperature, then carried over to the culture medium with the glucose additive and incubated for 2-3 weeks at 37 °C in a humidified environment with 5 % CO_2. The pathogen growth was assessed by two methods: visually – by the color of the pH indicator of the nutrient medium changing from red to yellow and using

the RT PCR method (LightMix Mycoplasma pneumoniae kit, TIB MOLBIOL GmbH, Germany). *Mycoplasma pneumoniae* ATCC 15531 was used as a reference strain.

Study of *Mycoplasma pneumoniae* G3P oxidase gene polymorphism. The DNA isolation from the biological material of the patients (scraping, tracheobronchial secretion) and from the culture fluid was performed by the method of sorption extraction (sets QIAamp DNA Mini, Qiagen, Germany and RealBest DNA Extraction 1, JSC VECTOR-BEST, Russian Federation). The sediment of the cellular elements of the sputum was used for the DNA extraction with the use of a CTAB reagent [9].

The DNA isolated from the 54 clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae*, that of the reference strain of Mycoplasma pneumoniae and of the biological material was exposed to amplification using synthesized primer pairs («Primetekh», Belarus) selected on the basis of the gene structure of Mycoplasma pneumoniae G3P oxidase (MPN051, GeneBank number NC_000912.1, region 63494 ... 64648):

MPN051-forward –
5`-40-ATAGGCTGTGCCACTGCTTA-59-3`
MPN051- reverse –
5`-700-ACTGACCTCGACGGGTTGT-682-3`

according to the program of 95 °C for 5 minutes, 45 cycles of 95 °C for 60 s, 58 °C for 60 s, 72 °C for 60 s, 1 cycle of 72 °C for 10 min. The expected size of the PCR product was 660 bp.

The nucleotide sequence of the obtained G3P gene fragment of *Mycoplasma pneumoniae* oxidase was studied using the Sanger sequencing PCR method. Studies were performed using the BigDye Terminator Cycle Sequencing v3.1 reagent kit (Applied Biosystems, USA). The acquired fragments were separated by capillary polyacrylamide gel electrophoresis in the ABI Prism 310 genetic analyzer (Applied Biosystems, USA). Data on the nucleotide sequence of the samples were examined using the nucleotide-nucleotide BLAST search system (www.ncbi.nlm.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html) to identify the sequence correspondence to the reference gene. The nucleotide sequence of the reference gene was obtained from the GenBank database and is represented by the *Mycoplasma pneumoniae* gene MPN051 (NC_000912.1, region 63494 ... 64648).

In vivo estimation of hydrogen peroxide production. The estimation of hydrogen peroxide production was performed by the clinical isolates and reference strain of *Mycoplasma pneumoniae*. For this purpose, bacteria grown in the mycoplasma medium were resuspended in a phosphate-buffered saline to obtain suspension of *Mycoplasma pneumoniae* with an optical density of 1 AU at a wavelength of 550 nm (OD550 = 1). Glycerol was added to 1 ml of the obtained *Mycoplasma pneumoniae* suspensions. The final concentration of glycerol was 100 μmol/l, which corresponds to its concentration in the blood serum [10].

The aliquots of the *Mycoplasma pneumoniae* suspensions free of glycerol served as control ones. The production of hydrogen peroxide was evaluated colorimetrically after 20 minutes using test strips of the Merckoquant peroxide test (Merck, Germany). The test strips were immersed in the suspensions of *Mycoplasma pneumoniae* for 1 sec. The amount of hydrogen peroxide was judged by the changing color of the test strips. The measurement range of hydrogen peroxide was 0.5-25 mg/l.

Evaluation of cytotoxicity of *Mycoplasma pneumoniae* in cell culture. The human lung carcinoma cell line A549 was used as an in vitro model. Source: American Type Culture Collection ATCC (CCL-185). Cells were seeded in 24-spot plates at a concentration of 5 x 105 cells per spot and incubated for 24 hours at 37 °C in a humidified atmosphere with 5 % CO_2 to achieve 100% confluency. To assess cytotoxicity of the clinical isolates and *Mycoplasma pneumoniae* reference strain, the confluent A549 cells were infected with *Mycoplasma pneumoniae* suspensions conforming to MacFarland standard 2 U. In 24, 48 and 72 hours, the cytotoxicity under the action of Mycoplasma pneumoniae was evaluated in a trypan blue test. The cytotoxicity test was performed in triplets to assess the reproducibility of the test results.

Results and discussion

In the course of the genetic analysis of the structure of the G3P oxidase gene fragment corresponding to the FAD binding domain, synonymous and non-synonymous nucleotide substitutions were identified in the 54 clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* (see Table 1).

The obtained data corresponded to the results of direct DNA sequencing of the pathogen when isolated directly from the biological material avoiding the stage of in vitro cultivation, which makes it possible to exclude the influence of the cultivation process on the probability of the formation of identified nucleotide substitutions in the Mycoplasma pneumoniae G3P oxidase.

Table 1 – Genetic analysis of the *Mycoplasma pneumoniae* G3P oxidase gene sequence

Sample No.	Position in Gene MPN051 (NC_000912.1, region 63494…64648)						Change in the polypeptide chain	Hydrogen peroxide production(mg/l)
	99	152	163	181	391	432		
3	–	A→T	–	–	T→C	–	His51Leu	5
17	A→G	–	–	–	–	A→G	–	10
26,33	–	A→T	–	–	–	–	His51Leu	5
29, 46, 50	–	–	G→C	–	–	–	Asp55His	25
35	A→G	–	–	–	–	–	–	10
39	–	–	–	T→G	–	–	Leu61Val	10
41	A→G	–	G→C	–	–	–	Asp55His	25

In the reference strain and in the clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* 1-2, 4-16, 18-25, 27, 28, 30-32, 34, 36-38, 40, 42-54, no nucleotide substitutions were identified in the tested fragment of G3P oxidase gene

Table 1 suggests that for *Mycoplasma pneumoniae* isolates with synonymous nucleotide substitutions A99G, T391C and A432G and non-synonymous nucleotide substitution T181G, the level of hydrogen peroxide production was 10 mg/l, which corresponded to the value of this indicator for *Mycoplasma pneumoniae* isolates, which did not show any nucleotide substitutions, including the reference strain of Mycoplasma pneumonia. In turn, two non-synonymous substitutions: A152T (His51Leu) and G163C (Asp55His), identified in the G3P oxidase gene of the clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae*, were associated with low (5 mg/l) and high (25 mg/l) levels of hydrogen peroxide production, respectively.

The amino acid substitutions His51Leu and Asp55His may be significant for the realization of the pathogenic potential of the *Mycoplasma pneumoniae* isolates associated with the production of hydrogen peroxide.

Hydrogen peroxide is formed as a result of the reaction catalyzed by G3P oxidase:

$$O_2 + \text{phosphate-C1H}_2\text{-C2H(OH)-C3H}_2\text{(OH)} \rightarrow \text{phosphate-C1H}_2\text{-C2(O)-C3H}_2\text{(OH)} + H_2O_2$$

His in position 51 of the G3P oxidase polypeptide chain is essential for the formation of hydrogen peroxide: the proton atom from the C2 substrate atom (glycerol-3-phosphate) is transferred to the nitrogen atom of the histidine imidazole ring, then to the N5 FAD atom and then to the final acceptor, i.e. molecular oxygen, resulting in the formation of hydrogen peroxide [8]. His51Leu replacement can slow down or even interrupt the reaction of hydrogen peroxide formation, since Leu does not contain a nitrogen atom capable of accepting a proton. The clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* with the nucleotide substitution A152T, leading to the replacement of His51Leu, were characterized by low pathogenic properties, resulting in the decreased production of hydrogen peroxide: 5 mg/l compared to the test findings of the evaluation of the production of hydrogen peroxide with the help of the isolates of *Mycoplasma pneumoniae* without nucleotide substitutions (10 mg/l).

The high level of hydrogen peroxide production (25 mg/l) revealed in 4 isolates of *Mycoplasma pneumoniae* with G163C substitution (Asp55His) may be due to the fact that His55 appearing near His51 as a result of substitution takes on the function of an additional proton transporter to form the hydrogen peroxide molecule. Increased production of hydrogen peroxide by the isolates of *Mycoplasma pneumoniae* with the G163C (Asp55His) substitution can be considered as enhanced pathogenic properties of the microorganism as a result of the appearance of nucleotide substitution.

The metabolism of *Mycoplasma pneumoniae* glycerol leads to the production of hydrogen peroxide - one of the main factors of the pathogenicity of the microorganism, which has a cytotoxic effect on the cells of the respiratory epithelium.

To assess the cytotoxicity of *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates, A549 cells were infected with *Mycoplasma pneumoniae* cultures. Cell line A549 has all the characteristic features of type 2 alveolar cells and is widely used to evaluate the effect of various infectious agents on the respiratory epithelium [10]. The infection of the A549 cells with *Mycoplasma pneumoniae* was confirmed in 24, 48 and 72 hours by the PCR detection of the microorganism's DNA, no DNA of *Mycoplasma pneumoniae* being detected in the control cells. The revealed signs of the cytopathic effect of *Mycoplasma pneumoniae* on A549 cells included breaks in cell monolay-

ers, cell rounding, an increased size of the nuclei and vacuolization of the cytoplasm.

The clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* producing hydrogen peroxide along with the reference strain of *Mycoplasma pneumoniae* (10 mg/l) caused almost complete lysis of A549 cells by the third day of infection (85% cytotoxicity, see Table 2).

Table 2 – Cytotoxicity (%) of *Mycoplasma pneumoniae* with different levels of hydrogen peroxide production, Me [Q_{25}; Q_{75}]

Incubation time	Production of hydrogen peroxide by *Mycoplasma pneumoniae* (mg/l)		
	5	10	25
24 hrs	20* [18.5;26]	37 [30.25;45]	51* [48.5;54.75]
48 hrs	31* [27;32.5]	53 [37.75;62.25]	84* [77.75;88.75]
72 hrs	68* [67;71]	85 [76.5;90.5]	96* [92.25;97.5]

Note: * – differences are relevant with a significance level of $p < 0.05$

The isolates of *Mycoplasma pneumoniae* producing hydrogen peroxide at a concentration of 5 mg/l were characterized by significantly reduced cytotoxicity (Table 2) compared to the isolates producing hydrogen peroxide at a concentration of 10 mg/l, which was reflected in the presence of a larger number of viable cells in each time period. All the Mycoplasma pneumoniae isolates producing hydrogen peroxide at a concentration of 5 mg/l were carriers of the A152T nucleotide substitution, as a result of which His51, which is significant for the activity of the G3P oxidase enzyme, was substituted by Leu. The *Mycoplasma pneumoniae* isolates with this nucleotide substitution produced less hydrogen peroxide than the *Mycoplasma pneumoniae* isolates, the G3P oxidase gene of which was free of A152T nucleotide substitution, and showed reduced cytotoxicity with respect to respiratory epithelial cells. The isolates of *Mycoplasma pneumonia* producing hydrogen peroxide at a concentration of 25 mg/l and carrying the G163C substitution (Asp55His) showed the highest cytotoxicity: A549 cells were almost completely lysed 48 hours after their infection with *Mycoplasma pneumoniae*.

Conclusion

The activity of *Mycoplasma pneumoniae* G3P oxidase determines the manifestation of the pathogenic properties of *Mycoplasma pneumoniae* due to the production of hydrogen peroxide within the course of the enzyme action, hydrogen peroxide having a destructive effect on the respiratory epithelium cells. In the G3P oxidase gene of the *Mycoplasma pneumoniae* isolates obtained from the biological material of patients with bronchitis and pneumonia of mycoplasma etiology, A152T (His51Leu) and G163C (Asp55His) substitutions were identified. Their presence was accompanied by the variability of enzyme activity expressed in hydrogen peroxide production in different concentrations as compared to the reference strain of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates without nucleotide substitutions and *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates, in which other nucleotide substitutions were detected in the G3P oxidase gene.

The isolates of *Mycoplasma pneumoniae* carrying the A152T substitution (His51Leu) produced hydrogen peroxide significantly below the level of production by the reference strain and showed reduced cytotoxicity in relation to the respiratory epithelial cells, while the *Mycoplasma pneumoniae* isolates bearing the G163C (Asp55His) were characterized by enhanced pathogenic properties, which manifested itself in increased hydrogen peroxide production and more clearly marked cytotoxicity in relation to respiratory epithelial cells. In this study, 3 out of 4 isolates of *Mycoplasma pneumoniae* with G163C substitution (Asp55His) were isolated from the clinical material of patients with mixed chlamydial-mycoplasma infection. It can be assumed that these isolates of *Mycoplasma pneumoniae* with enhanced pathogenic properties may cause the development of more severe forms of mycoplasma infection associated with infection by other microorganisms.

REFERENCES

1. Balish MF, Distelhorst SL. Potential molecular targets for narrow-spectrum agents to combat Mycoplasma pneumoniae infection and disease. *Front Microbiol.* 2016;7:Article 205.
2. Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H. [et al.] Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae and therapeutic implications. *Front Microbiol.* 2014;5:Article 410.

3. Hames C, Halbedel S, Hoppert M, Frey J. and Stülke J. Glycerol metabolism is important for cytotoxicity of Mycoplasma pneumoniae. *J Bacteriol.* 2009;191(3):747-53.
4. Glinkina TV, Kostyuk SA. Biologicheskie mekhanizmy, obuslavlivayushchie uchastie Shlamydophila pneumoniae i Mycoplasma pneumoniae v patogeneze zabolevanii respiratornogo trakta. *Novosti Mediko-Biologicheskikh Nauk*. 2017;16(2):88-96. (in Russ.)
5. Elkhal CK, Kean KM, Parsonage D, Maenpuen S, Chaiyen P, Claiborne A. and Karpus PA. Structure and proposed mechanism of L-α-glycerophosphate oxidase from Mycoplasma pneumoniae. *FEBS Journal.* 2015;282:3030-42.
6. Wang M, Wang Y, Yan Y, Zhu C, Huang L, Shao X, Xu J. [et al.] Clinical and laboratory profiles of refractory Mycoplasma pneumoniae in children. *Int J Infect Dis.* 2014;29:18-23.
7. Glinkina TV. Printsipy etiologicheskoi mikrobiologicheskoi diagnostiki infektsii respiratornogo trakta, obuslovlennykh Shlamydophila pneumoniae i Mycoplasma pneumoniae, u detei i podrostkov. *Meditsinskii Zhurnal.* 2018;1:8-15. (in Russ.)
8. Großhennig S, Schmidl SR, Schmeisky G, Busse J. and Stülke J. Implication of glycerol and phospholipid transporters in Mycoplasma pneumoniae growth and virulence. *Infect Immun.* 2013;81:896-904.
9. Kostyuk SA, Rudenkova TV, Poluyan OS, Glinkina TV. Metodologiya vyyavleniya DNK vozbuditelei khlamidiino-mikoplazmennoi infektsii v mokrote. *Laboratornaya Diagnostika. Vostochnaya Evropa.* 2018;7(4):497-508. (in Russ.).
10. Li S, Li X, Wang Y, Yang J, Chen Z. and Shan S. Global secretome characterization of A549 human alveolar epithelial carcinoma cells during Mycoplasma pneumoniae infection. *BMC Microbiol.* 2014;14:Article 27.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balish MF, Distelhorst SL. Potential molecular targets for narrow-spectrum agents to combat Mycoplasma pneumoniae infection and disease. *Front Microbiol.* 2016;7:Article 205.
2. Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H. [et al.] Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae and therapeutic implications. *Front Microbiol.* 2014;5:Article 410.
3. Hames C, Halbedel S, Hoppert M, Frey J. and Stülke J. Glycerol metabolism is important for cytotoxicity of Mycoplasma pneumoniae. *J Bacteriol.* 2009;191(3):747-53.
4. Глинкина ТВ, Костюк СА. Биологические механизмы, обуславливающие участие Chlamydophila pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae в патогенезе заболеваний респираторного тракта. *Новости Медико-Биологических Наук*. 2017;16(2):88-96.
5. Elkhal CK, Kean KM, Parsonage D, Maenpuen S, Chaiyen P, Claiborne A. and Karpus PA. Structure and proposed mechanism of L-α-glycerophosphate oxidase from Mycoplasma pneumoniae. *FEBS Journal.* 2015;282:3030-42.
6. Wang M, Wang Y, Yan Y, Zhu C, Huang L, Shao X, Xu J. [et al.] Clinical and laboratory profiles of refractory Mycoplasma pneumoniae in children. *Int J Infect Dis.* 2014;29:18-23.
7. Глинкина ТВ. Принципы этиологической микробиологической диагностики инфекций респираторного тракта, обусловленных Chlamydophila pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae, у детей и подростков. *Медицинский Журнал.* 2018;1:8-15.
8. Großhennig S, Schmidl SR, Schmeisky G, Busse J. and Stülke J. Implication of glycerol and phospholipid transporters in Mycoplasma pneumoniae growth and virulence. *Infect Immun.* 2013;81:896-904.
9. Костюк СА, Руденкова ТВ, Полуян ОС, Глинкина ТВ. Методология выявления ДНК возбудителей хламидийно-микоплазменной инфекции в мокроте. *Лабораторная Диагностика. Восточная Европа*. 2018;7(4):497-508.
10. Li S, Li X, Wang Y, Yang J, Chen Z. and Shan S. Global secretome characterization of A549 human alveolar epithelial carcinoma cells during Mycoplasma pneumoniae infection. *BMC Microbiol.* 2014;14:Article 27.

Поступила 06.03.2020
Received 06.03.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Information about authors:
Svetlana A. Kostiuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; e-mail: s.kostiuk@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3252-2626
Tatyana V. Hlinkina – Researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0002-3512-8499
Olga S. Poluyan – Leading researcher of the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0001-7130-2776
Tatyana V. Rudenkova – Candidate of Biological Sciences, Leading researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0002-8917-6816

Corresponding author:
Svetlana A. Kostiuk – e-mail: s.kostiuk@mail.ru

Сведения об авторах:
Костюк Светлана Андреевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; e-mail: s.kostiuk@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3252-2626
Глинкина Татьяна Владимировна – научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; https://orcid.org/0000-0002-3512-8499
Полуян Ольга Сергеевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; https://orcid.org/0000-0001-7130-2776
Руденкова Татьяна Владимировна – к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; https://orcid.org/0000-0002-8917-6816

Автор, ответственный за переписку:
Костюк Светлана Андреевна – e-mail: s.kostiuk@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 136-142

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 136-142

ANALYSIS OF CLINICO-MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSIS FOLLOWED BY FACE SKIN ATROPHY

© SVETLANA A. KOSTIUK, IRINA G. SHIMANSKAYA, TATYANA V. RUDENKOVA, OLGA S. POLUYAN, TATYANA V. HLINKINA

Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to identify associations between clinico-morphological and molecular-genetic markers in skin biopsy on the basis of a complex analysis.

Material and methods. Skin punch-biopsies with a diameter from 1 till 4 mm were used as a material for research. To assess the morphological charcateristis of the skin, the histological analysis was carried out; to assess the level of gene expression, real-time PCR with reverse transcription was performed.

Results. It has been found that the presence of morphological alterations in the skin of patients with chronic dermatosis is associated with the levels of normalized expression of COL1A1 gene less than 100 % and/or gene COL1A2 gene less than 200 % and/or gene LOX less than 50 %.

Conclusion. Real-time PCR with reverse transcription can be used for objective assessment of the degree of skin alteration in patients with chronic dermatosis.

Key words: chronic dermatosis, skin morphotype, morphological feature, genes.

FOR CITATION:
Kostiuk SA, Shimanskaya IG, Rudenkova TV, Poluyan OS, Hlinkina TV. Analysis of clinico-morphological and molecular-genetic markers in patients with chronic dermatosis followed by face skin atrophy. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):136-142. (In Russ.)

АНАЛИЗ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ АТРОФИЕЙ КОЖИ ЛИЦА

© С.А. КОСТЮК, И.Г. ШИМАНСКАЯ, Т.В. РУДЕНКОВА, О.С. ПОЛУЯН, Т.В. ГЛИНКИНА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: на основании проведения комплексного анализа установить ассоциации между клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими маркерами в биоптатах кожи.

Материал и методы. В качестве материала для исследования использовали панч-биопсий кожи диаметром от 1 до 4 мм. Для оценки морфологических характеристик кожи проводили гистологическое исследование; для оценки уровня экспрессии генов проводили ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией.

Результаты. Установлено, что наличие морфологических изменений в коже пациентов с хроническими дерматозами ассоциировано с уровнями нормализованной экспрессии гена COL1A1 менее 100 %, и/или гена COL1A2 – менее 200 %, и/или гена LOX – менее 50 %.

Заключение. Метод ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией можно использовать для объективной оценки степени изменений в коже у пациентов с хроническими дерматозами.

Ключевые слова: *хронический дерматоз, морфотип кожи, морфологическая характеристика, гены.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Костюк СА, Шиманская ИГ, Руденкова ТВ, Полуян ОС, Глинкина ТВ. Анализ клинико-морфологических и молекулярно-генетических маркеров у пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи лица. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):136-142.

Introduction

In recent years, the increase in the number of patients with chronic dermatoses occurred with skin atrophy, as well as the existence of a set of unresolved issues related to etiology, pathogenesis and treatment methods, makes this pathology an important issue of modern healthcare [1].

Collagens are proteins deposited in the extracellular matrix where the most of them form supramolecular assemblies. Collagens

implement structural roles and promote to organization, mechanical properties and shape of tissues. Collagen accumulation is a characteristic of most fibrotic processes including the skin. During skin deseases the dermis, which comprised of extracellular matrix with scattered fibroblasts and bolstered by an interwoven network of collagen and elastin fibers, alter volume and mechanical properties [1-2].

There are a lot of signalling pathways leading to augmented collagen production by fibroblasts. The ability to obtain gene expression profiles from damaged tissue provides an opportunity to identify relevant gene pathways. In 2015 Inkeles MS an collegs show integration of IFN-regulated gene with skin deseases. Variable points in the inflammatory and cytokine networks known to drive chronic skin deseases, it may shape clinical course and treatment responses [1].

One of the relevant objectives is to determine the list of molecular genetic markers for a standardized and objective assessment of changes in the deep layers of the skin of patients with chronic dermatoses occurred with atrophy. Study and complex analysis of clinical data, morphological characteristics and normalized gene expression levels controlling the synthesis and maturation of collagen and elastin in the skin of patients with chronic dermatoses occurred with atrophy will allow establishing the presence of a possible association between these markers and defining molecular genetic criteria for assessment patient's skin.

Objective

To establish associations between clinical, morphological and molecular genetic markers in skin biopsies on the ground of a complex analysis.

Material and methods

The study group included patients (n = 224) with the following nosological forms of the disease: L90 (atrophic skin lesions), L93 (lupus erythematosus), L94 (other localized connective tissue changes), L43 (lichen ruber planus), L57.4 (age adermotrophia).

During the study, the patients were divided into groups according to the nosological forms of the disease as follows: group 1 – patients with limited forms of scleroderma (n = 101), group 2 – patients with discoid lupus erythematosus (n = 32), group 3 – patients with age adermotrophia (n = 91).

During clinical and morphological studies, an assessment of the nature of atrophic skin changes, as well as the study of morphological markers of pathological processes occurred with skin atrophy was performed.

During the study, a previously developed assessment scale [3] was used to visually assess the degree of skin atrophy, in which the following indicators were considered: skin morphotype, thickness of subcutaneous fat, the degree of ptosis.

In order to assess the morphological characteristics of atrophic skin changes histologic study was performed. The object of the study was a skin biopsy material obtained when performing punch biopsies with a diameter of 1 to 4 mm. The assessment of morphological parameters was performed using an optical light microscope Leica DC 200, at magnifications of 50x, 100x, 200x, 400x.

The obtained biopsy material was fixed and embedded in paraffin. Step histologic sections 4 microns thick obtained from paraffin blocks were dewaxed in xylene, dehydrated in alcohols of increasing concentration and stained with hematoxylin and eosin according to the standard technique.

In addition to routine hematoxylin and eosin staining, additional histochemical staining methods according to Hart-Weigert (to evaluate changes in elastic fibers), according to Masson (to detect changes in collagen fibers) [4] were used. Microscopy of sections stained with hematoxylin and eosin and additional techniques evaluated the nature of the identified changes in the epidermis, as well as in the dermis (the state of collagen and elastic fibers, the presence of elastosis).

When conducting molecular genetic studies, punch biopsies of the skin were used as biological material, which were stored using RNA reagent later (Sigma). RNA isolation was performed using the PureLink RNA MicroKit (Invitrogen). Then RNA was subjected to reverse transcription using the SuperScript III kit Reverse Transcriptase (Invitrogen), dNTP (Invitrogen) and Ribonucleaseinhibitor (Invitrogen). The obtained DNA was used for setting TaqMan real time PCR. Real-time PCR was performed using Quick-LoadTaq 2X MasterMix (Praymteh, the Republic of Belarus) selected pairs of primers and probes for each gene, including house-keeping gene (HGUS), on a thermal cycler «Rotor-Gene-6000» («Corbettresearch», Australia). In each tube, amplification of one of the studied genes controlling the synthesis and maturation of collagen and elastin (COL1A1, COL1A2, LOX, P3H1,

ELN) and house-keeping of the HGUS gene, relatively to which the normalization was performed, according to the threshold cycles (Ct) of the studied genes, to compare expression levels was performed [5].

Statistical analysisof obtained results using the computer program «Statistica» 10.0 was carried out. During the analysis, nonparametric methods of statistical analysis, univariate and multivariate analyses were used.

Results and discussion

Available literature sources do not mention any research of collagen and elastin gene expression in patients with skin deseases. So we try to analyse and describe our results of associations between clinical, morphological and molecular genetic markers in skin biopsies on the ground of a complex analysis.

In the examined groups of patients, mixed, fine-wrinkled, and gravitational skin morphotypes were identified (Table 1). In patients of all groups, a mixed skin morphotype prevailed (from 69.23% in patients of group 3 to 86.14% in patients of group 1).

During further analysis the degree of changes of the skin morphotype, the change of the thickness of subcutaneous tissue, the degree of manifestation of ptosis were evaluated. All indicators were evaluated according to the scale from 0 to 3 score.

In all patients of group 1 (n = 101), the degree of skin morphotype changes was estimated at 2 scores. The degree of changes of subcutaneous fat in patients of this group was estimated at 2 scores in 4.95 % of patients (n = 5); in other 95.05 % of patients (n = 96), the degree of subcutaneous fat ranged from 0.5 to 1.5 cm and was estimated at an average of 1 score. The degree of ptosis in 4.95 % of patients (n = 5) was estimated at 0 scores; in 95.05 % of patients (n = 96) – 1 score.

In group 2 (n = 32) the degree of skin morphotype was estimated at 2 scores in 90.63 % of patients (n = 29); in 9.38 % of patients (n = 3) – at 3 scores. The degree of changes in subcutaneous fat in all patients (n = 32) was estimated at 1 score. The degree of ptosis in 18.75 % of patients (n = 6) was estimated at 1 score; in 81.25 % of patients (n = 26) – 2 scores.

Table 1 – The frequency of detection of various skin morphotypes in the examined groups of patients

Skin morphotype	The frequency of detection of sign (% (n))		
	Group 1 (n = 101)	Group 2 (n = 32)	Group 3 (n = 91)
Mixed	86.14 (87)	81.25 (26)	69.23 (63)
Fine-wrinkled	10.89 (11)	12.5 (4)	20.88 (19)
Gravitational	2.97 (3)	6.25 (2)	9.89 (99)

The degree of skin morphological changes in patients of group 3 (n = 91) was estimated at 2 scores in 89.01 % of patients (n = 81); 3 scores – in 10.99 % of patients (n = 10). The degree of changes in subcutaneous fat in 14.29 % of patients in this group (n = 13) was estimated at 1 score; in 82.42 % of patients (n = 75) – at 2 scores and in 3.29 % of patients (n = 3) – at 3 scores. The degree of ptosis in 95.61 % of patients (n = 87) was estimated at 2 scores; in 4.39 % of patients (n = 4) – at 3 scores.

During the evaluation of the morphological characteristics of the skin, a study of skin atrophy in the form of epidermis thinning and the smoothness of the dermal papillae was made. Results obtained during this stage are presented in Table 2.

Table 2 – The presence of signs of atrophy of the epidermis in the examined patients (n = 224)

Morphological characteristic	Detection rate	
	n	%
The presence of signs of epidermis atrophy	27	12.05
The absence of signs of epidermis atrophy	197	87.95

Symptoms of epidermis atrophy were detected in 12.05 % (n = 27) among all examined patients, of which 9 patients were in group 1; 4 patients – in group 2; 14 patients – in group 3.

To characterize the state of collagen fibers, its thickening and homogenization were evaluated taking into account localization in certain components of the dermis (along its entire length, foci) when stained with hema-

toxylin and eosin, as well as with additional Massonstaining.

Changes in the state of collagen fibers were revealed in all examined patients. During the study mainly focal thickening of collagen fibers in the dermis was established in patients of all groups (from 61.54 % to 84.38 %) (Table 3). The thickening of the collagen fibers along its entire length was typical for patients in the group of 3-38.46% of cases (n = 35).

Table 3 – The frequency of detection of changes in collagen fibers in the dermis in the examined groups of patients

Type of lesion	Group 1 (n = 101)		Group 2 (n = 32)		Group 3 (n = 91)	
	n	%	n	%	n	%
Focal thickening	81	80.19	27	84.38	56	61.54
Along its entire length	10	9.91	5	15.62	35	38.46

During the assessment of solar elastosis in the dermis in patients of group 1, the absence of solar elastosis was observed in 21.78 % of cases (n = 22); minimal solar elastosis were observed in 67.39 % of cases (n = 61); phenomena of solar elastosis of moderate degree – in 17.82 % of cases (n = 18). In patients of group 2, solar elastosis were observed more o less in all cases: the minimal solar elastosis were noted in 25.0 % of cases (n = 8); solar elastosis of moderate degree – in 46.88 % of cases (n = 15); marked solar elastosis – in 28.13 % of cases (n = 9). Among the patients of the group 3, solar elastosis was also noted in 100 % of cases: in 7.69 % of cases (n = 7) – the minimum effects of solar elastosis; in 92.31 % of cases (n = 84) – moderately solar elastosis.When using additional Hart-Weigerthistochemical staining for an objective assessment of the state of elastic fibers, it was found that patients had: fragmentation and reduction of elastic fibers, reduction in the number of elastic fibers until disappearing, compaction of elastic fibers in the upper third of the dermis (Table 4).

Table 4 – The frequency of detection of changes in the elastic fibers of the dermis in the examined groups of patients

Nature of change	The frequency of detection of changes (n (%))		
	Group 1 n = 101)	Group 2 (n = 32)	Group 3 (n = 91)
Elastic fiber fragmentation	–	50.0 (16)	86.81 (79)
Fragmentation and reduction of elastic fibers	76.24 (77)	28.13 (9)	5.49 (5)
Lowering in elastic fibers up to disappearance	10.89 (11)	21.88 (7)	–
Compaction of elastic fibers in the upper third of the dermis	12.87 (13)	–	7.69 (7)

In group 1, fragmentation and reduction of elastic fibers were predominantly detected, however, cases of disappearance or compaction of elastic fibers were also detected.In patients of groups 2 and 3, fragmentation of elastic fibers was predominantly noted, the frequency of other changes was significantly lower. All this allows us to conclude that significant violations of the processes of synthesis and maturation of elastin in patients of group 1 were observed.

When assessing genes normalized expressionlevel controlling the synthesis and maturation of collagen and elastin using developed multiplex real-time PCR method, the values for genes COL1A1, COL1A2, LOX, P3H1, ELN were determined (Table 5). The calculated normalized expression levels ranged from 0 for gene ELN to 1422.6 for gene COL1A2.

Based on the values of normalized expression levels, we can conclud that the ELN gene is reduced in all the examined patients, since All calculated values of normalized expression levels were less than 100 % and ranged from 0 to 84.1 %.There were no significant differences in the values of normalized expression levels of all the studied genes between the groups of examined patients (Mann-Whitney test, $p > 0.05$).

Analysis of connection between the clinical signs of skin lesions (morphotype ≥ 2 scores, changes in subcutaneous fat ≥ 1 scores, ptosis ≥ 1 score) and morphological changes (atrophy of the epidermis, thickening and homogenization of collagen fibers, elastosis, change of elastic fibers) were performed using contingency tables and x2-Pearson criterion. As a result, a significant

association between clinical manifestations and morphological characteristics in patients with chronic dermatosesoccurred with skin atrophy ($p < 0.05$) was found.

Then, an analysis of the connection between the genes normalized expression level, controlling the synthesis of collagen and elastin (COL1A1, COL1A2, LOX, P3H1, ELN) and the morphological characteristics of the skin in the examined patients with chronic dermatoses was made. The morphological characteristics of the skin were divided into 2 groups: the presence of changes (atrophy of the epidermis; thickening or homogenization of collagen fibers; elastosis; condition of elastic fibers) of any degree against the absence of changes. For the ELN gene, the sign was considered as nominal, since its expression in 43.75% of cases was equal to 0.

According to the results of a single-factor analysis, we can conclude that the possibility of epidermis atrophy in patients with chronic dermatoses is significantly higher with a decrease in the expression of genes COL1A1, COL1A2, LOX (Table 6). For other genes, no effect of normalized expression level on the presence of epidermis atrophy was revealed ($p > 0.05$).

Then, as a ranking factor, the criterion of the presence or absence of thickening or homogenization of collagen fibers was used.According to the results of statistical analysis, we can conclud that the chance of changes in the structure of collagen fibers in patients with chronic dermatoses is significantly higher with a decrease in the expression of genes COL1A1, COL1A2, LOX.

For other genes, no effect of normalized expression level on the presence of thickening or homogenization of collagen fibers ($p>0.05$) was detected. At the next stage, the criteria for the presence or absence of elastosis in patients was used as a ranking factor.

According to the results of statistical analysis, we can conclude that the chance of elastosis in patients with chronic dermatoses is significantly higher with a decrease in the expression of genes COL1A1, COL1A2, LOX. For other genes, no effect of genes normalized expression level on the presence of thickening or homogenization of collagen fibers ($p > 0.05$) was detected.

Table 5 – Values of gene normalized expression level controlling the synthesis and maturation of collagen and elastin in the examined groups of patients

Gene	% gene normalized expression level (Me (Q_{25}/ Q_{75}))		
	Group 1 (n = 101)	Group 2 (n = 32)	Group 3 (n = 91)
COL1A1	124.5 (17.9/576.2)	137.2 (22.6/614.2)	95.7 (12.4/427.6)
COL1A2	451.7 (92.1/1283.2)	463.1 (103.7/1422.6)	254.3(71.4/862.7)
LOX	78.6 (8.7/267.4)	84.1 (22.6/308.7)	73.1 (7.2/221.5)
P3H1	15.3 (10.2/63.4)	16.1 (9.4/67.2)	14.8 (7.9/55.6)
ELN	34.3 (0.0/61.4)	42.1 (0.0/84.1)	26.1 (0.0/56.9)

Table 6 – Association of gene expression controlling the synthesis of collagen and elastin, with atrophy of the epidermis, with thickening or homogenization of collagen fibers and with elastosis

Epidermal atrophy			
Gene	Changes (n = 197)	No changes (n = 27)	p
COL1A1	87.1 (16.3/133.4)	286.2 (149.7/627.6)	0.047
COL1A2	145.6 (84.3/227.1)	621.6 (352.1/1520.8)	0.042
LOX	54.7 (3.4/67.9)	62.5 (49.7/311.4)	0.039
P3H1	15.4 (10.2/62.7)	16.3 (11.5/30.8)	0.243
ELN>0.n (%)	109 (55.33%)	17 (62.96 %)	0.511
Collagen Fiber Changes			
Gene	Changes (n = 214)	No changes (n = 10)	p
COL1A1	85.2 (13.3/137.2)	289.2 (151.7/626.6)	0.044
COL1A2	141.6 (82.3/215.3)	630.1 (349.1/1489.4)	0.047
LOX	52.9 (3.7/69.5)	63.5 (47.6/315.6)	0.032
P3H1	14.8 (10.1/64.3)	15.6 (12.5/32.5)	0.415
ELN>0.n (%)	124 (57.94 %)	6 (60.0 %)	0.324
Elastosis			
Gene	Changes (n = 202)	No changes (n = 22)	p
COL1A1	84.8 (14.1/134.6)	290.1 (153.4/627.1)	0.031
COL1A2	142.1 (83.3/217.1)	632.1 (347.1/1491.6)	0.027
LOX	54.7 (3.9/67.5)	65.2 (49.1/314.2)	0.044
P3H1	14.6 (10.4/64.8)	14.2 (13.7/35.2)	0.357
ELN>0.n (%)	109 (53.96%)	13 (59.09%)	0.241

When using the state of elastic fibers as a ranking factor, no effect of the genes normalized expression level of the genes COL1A1, COL1A2, LOX, P3H1, ELN on this morphological index was revealed ($p > 0.05$).

When conducting multivariate analysis, it was found that the chance of morphological changes (epidermis atrophy and/or collagen fibers changes and/or elastosis) in the skin of patients with chronic dermatoses increased with a decrease in COL1A1 gene expression less than 100% and/or COL1A2 gene less than 200% and/or the LOX gene less than 50 % (Table 7).

Table 7 – Results of a multivariate analysis of the effect of gene expression COL1A1, COL1A2, LOX on morphological changes in skin of patients with chronic dermatoses

Variable	b	OR (95% CI OR)	p
COL1A1	0.11	1.20 (1.03-1.34)	0.026
COL1A2	1.12	6.13 (1.07-9.04)	0.034
LOX	2.42	6.31 (2.57-9.55)	0.027

Conclusion

During the study a reliable association of clinical manifestations and morphological characteristics of skin biopsy specimens in patients with chronic dermatoses accompanied by facial skin atrophy was determined.

It has been established that the presence of morphological changes in the skin of patients with chronic dermatoses accompanied by facial skin atrophy is associated with COL1A1 gene normalized expression level less than 100 % ($p < 0.05$) and/or COL1A2 gene less than 200 % ($p < 0.05$) and/or the LOX gene less than 50 % ($p < 0.05$).This allows us to recommend the use of real-time PCR method for an objective assessment of changes in patients skin with chronic dermatoses without conducting time-consuming and subjective studies using the histological method.

REFERENCES

1. Fett N. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(2):217-28. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045
2. Volnukhin VA. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh lokalizovannoi sklerodermiei. V: Kubanova AA, red. Dermatovenerologiya. Moskva, RF: DEKS-Press, 2010. p. 52-68. (in Russ.)
3. Klimenkova NV, Bich TA, Shimanskaya IG, Kostyuk SA. Sravnitel'naya otsenka morfologicheskikh priznakov atroficheskikh izmenenii soedinitel'noi tkani dermy pri zabolevaniyakh, soprovozhdayushchikhsya atrofiei kozhi. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*. 2017;3(2):121-34. (in Russ.)
4. Merkulov GA. Kurs patologogistologicheskoi tekhniki. Moskva, RF: Meditsina, 1969. 422 p. (in Russ.)
5. Kostyuk SA, Rudenkova TV, Shimanskaya IG, Klimankova NV, Poluyan OS, Glinkina TV. Metod opredeleniya urovnei ekspressii genov, obespechivayushchikh sintez kollagena i elastina, v bioptatakh kozhi patsientov s khronicheskimi dermatozami, soprovozhdayushchimisya atrofiei kozhi. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*. 2017;2:179-87. (in Russ.)

ЛИТЕРАТУРА

1. Fett N. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(2):217-28. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045
2. Волнухин ВА. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермией. В: Кубанова АА, ред. Дерматовенерология. Москва, РФ: ДЭКС-Пресс, 2010. с. 52-68.
3. Клименкова НВ, Бич ТА, Шиманская ИГ, Костюк СА. Сравнительная оценка морфологических признаков атрофических изменений соединительной ткани дермы при заболеваниях, сопровождающихся атрофией кожи. *Дерматовенерология. Косметология*. 2017;3(2):121-34.
4. Меркулов ГА. Курс патологогистологической техники. Москва, РФ: Медицина, 1969. 422 с.
5. Костюк СА, Руденкова ТВ, Шиманская ИГ, Климанкова НВ, Полуян ОС, Глинкина ТВ. Метод определения уровней экспрессии генов, обеспечивающих синтез коллагена и эластина, в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи. *Дерматовенерология. Косметология*. 2017;2:179-87.

Поступила 02.04.2020
Received 02.04.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Information about authors:

Svetlana A. Kostiuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; e-mail: s.kostiuk@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3252-2626

Irina G. Shimanskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of the SIE «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»; https://orcid.org/0000-0001-8224-9851

Tatyana V. Rudenkova – Candidate of Biological Sciences, Leading researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0002-8917-6816

Olga S. Poluyan – Leading researcher of the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0001-7130-2776

Tatyana V. Hlinkina – Researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0002-3512-8499

Corresponding author:
Svetlana A. Kostiuk – e-mail: s.kostiuk@mail.ru

Сведения об авторах:
Костюк Светлана Андреевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; e-mail: s.kostiuk@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3252-2626

Шиманская Ирина Григорьевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; https://orcid.org/0000-0001-8224-9851

Руденкова Татьяна Владимировна – к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; https://orcid.org/0000-0002-8917-6816

Полуян Ольга Сергеевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; https://orcid.org/0000-0001-7130-2776

Глинкина Татьяна Владимировна – научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; https://orcid.org/0000-0002-3512-8499

Автор, ответственный за переписку:
Костюк Светлана Андреевна – e-mail: s.kostiuk@mail.ru

Проблемы здоровья и экологии
2020, № 2(64), с. 143-148

Problems of health and ecology
2020, no 2(64), pp. 143-148

ИЗУЧЕНИЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ И МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ РАЗНОЙ ПРИРОДЫ С ПОМОЩЬЮ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ В РЕЖИМЕ PEAKFORCE QNM

© И.А. ЧЕЛНОКОВА[1,2], Б.В. РОНИШЕНКО[3], М.Н. СТАРОДУБЦЕВА[1,2]

[1]ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», г. Гомель, Республика Беларусь
[2]УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларуси
[3]ГНУ «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: с помощью атомно-силовой микроскопии, используя режим картирования свойств поверхности с наноразмерным разрешением, установить различие численных значений параметров, характеризующих геометрические и механические (адгезионные) свойства неорганических наноразмерных частиц и наноразмерных частиц биологического происхождения.

Материалы и методы. В качестве бионаночастиц использовали экзосомы, выделенные из крови мыши линии Af методом последовательного ультрацентрифугирования. В качестве неорганических наночастиц использовали наночастицы серебра. Наночастицы сканировали на воздухе с помощью атомно-силового микроскопа BioScope Resolve (Bruker) в режиме записи PeakForce QNM in Air с записью карт сил адгезии и топографии изучаемых поверхностей.

Результаты. Наночастицы серебра и экзосомы имели близкие, но статистически различающиеся диаметры (45,59 ± 1,04 нм и 41,25 ± 0,91 нм, $p < 0,001$ t-критерий). Тем не менее наночастицы серебра характеризовались большими значениями как высоты, так и площади свободной поверхности в сравнении с соответствующими значениями параметров экзосом. Это приводит к более высокому значению степени распластанности для экзосом (усредненное отношение диаметра к высоте (d/h) равнялось 11,78 для экзосом и 6,67 – для наночастиц ($p < 0,001$, Манн-Уитни критерий), что обусловлено большими в сравнении с наночастицами серебра адгезионными свойствами мембран экзосом и более низким значением отношения объема частицы к ее площади поверхности. Усредненные по наномасштабным участкам поверхности наночастиц силы адгезии были выше 3,2 ± 0,57 нН для экзосом в сравнении с наночастицами серебра – 2,2 ± 0,03 нН ($p < 0,05$, Манн-Уитни критерий).

Заключение. Выявлены различия параметров геометрических (диаметр, высота, площадь свободной поверхности) и механических свойств (силы адгезии) наночастиц серебра и экзосом, позволяющие с помощью методов атомно-силовой микроскопии идентифицировать и различать эти наночастицы при изучении сложнокомпонентных биологических сред с возможным содержанием обоих типов наночастиц.

Ключевые слова: *наночастицы, экзосомы, атомно-силовая микроскопия.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Челнокова ИА, Ронишенко БВ, Стародубцева МН. Изучение геометрических и механических свойств наночастиц разной природы с помощью атомно-силовой микроскопии в режиме PeakForce QNM. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):143-148.

STUDY OF THE GEOMETRIC AND MECHANICAL FEATURES OF NANOPARTICLES OF VARIOUS NATURE BY ATOMIC FORCE MICROSCOPY IN PEAKFORCE QNM MODE

© IRINA A. CHELNOKOVA[1,2], BOGDAN V. RONISHENKO[3], MARIA N. STARODUBTSEVA[1,2]

[1]Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus
[2]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
[3]Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to identify the difference of the numerical values of parameters characterizing the geometric and mechanical (adhesive) properties of inorganic nano-sized particles and nano-sized particles of biological origin by atomic force microscopy using the mode of the mapping of surface features at nano-sized resolution.

Material and methods. Exosomes isolated from the blood of Af mice by the method of sequential ultracentrifugation were used as bionanoparticles. Silver nanoparticles were used as inorganic nanoparticles. The nanoparticles were scanned in air with the help of the BioScope Resolve (Bruker) atomic force microscope in the PeakForce QNM in Air mode with the recording of the maps of adhesion forces and imaging of the topography of the studied surfaces.

Results. The silver nanoparticles and exosomes had similar but statistically different diameters (45.59 ± 1.04 nm and 41.25 ± 0.91 nm, $p < 0.001$ t-test). Nevertheless, the silver nanoparticles were characterized by higher values of both height and free surface area in comparison with the corresponding values of the exosome parameters. This leads to a higher value of the spreading ration for exosomes (the average ratio of diameter to height (d/h) was 11.78 for exosomes and 6.67 for nanoparticles ($p < 0.001$, Mann-Whitney U test) due to greater adhesion properties of the exosome membranes compared to the silver nanoparticles and a lower value of the ratio of the particle volume to its surface area. Averaged over the nanoscale areas of the nanoparticle surface, the adhesion forces of exosomes were higher (3.2 ± 0.57 nN) compared to those of silver nanoparticles (2.2 ± 0.03 nN, $p < 0.05$, Mann-Whitney U test).

Conclusion. The differences in the parameters of the geometric (diameter, height, free surface area) and mechanical properties (adhesion forces) of the silver nanoparticles and exosomes have been revealed, which allows identifying and differentiating of these nanoparticles by the methods of atomic force microscopy during the study of complex biological fluids with possible content of both the types of nanoparticles.

Key words: *nanoparticles, exosomes, atomic-force microscopy.*

FOR CITATION:
Chelnokova IA, Ronishenko BV, Starodubtseva MN. Study of the geometric and mechanical features of nanoparticles of various nature by atomic force microscopy in PeakForce QNM mode. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):143-148. (In Russ.)

Введение

Бурное развитие нанотехнологий в последние десятилетия, способствующее широкому и всестороннему изучению свойств наноразмерных объектов разной природы и возможности их использования в медицине, привело к формированию целого нового направления - наномедицины. Благодаря своим свойствам наночастицы находят применение как в фармакологической отрасли, так и в медицине для диагностических и терапевтических целей.

Создание наночастиц со свойствами, требуемыми для таргетной доставки лекарственных препаратов в клетку-мишень, является одним из важнейших направлений в области биотехнологий. Это позволит решить ряд важных проблем их применения в молекулярной терапии: снижение ксенобиотического воздействия на клетки, не являющиеся мишенями, доставка лекарственного препарата точно в клетку-реципиент и увеличение его концентрации, тем самым повышая эффективное действие препарата на организм в целом [1]. Среди перспективных наночастиц для таргетной доставки лекарственных препаратов рассматривают как неорганические твердые наночастицы, так и липосомы и экзосомы.

В диагностике широко применяются металлические наночастицы, способные поглощать и отражать падающее электромагнитное излучение. Данные свойства позволяют использовать их в качестве контрастируемых агентов в магнитно-резонансной и компьютерной рентгеновской томографии для получения более информативных снимков. Для данных целей подходят наночастицы золота и серебра ввиду их высокой биосовместимости и относительной простоты в получении. Кроме этого наноразмерные частицы серебра обладают антибактериальным эффектом [2]. Неорганические наночастицы, например, частицы серебра представляют собой твердый достаточно однородный наноразмерный кусок металла. Наряду с наночастицами неорганического происхождения для диагностических целей применяют частицы биологического происхождения, которые могут также являться и маркерами различных заболеваний. К данным частицам можно отнести экзосомы, образующиеся в организме путем слияния мультивезикулярных телец с мембраной. Размеры экзосом варьируют от 40 до 100 нм [3]. В том числе и благодаря своим наноразмерам, экзосомы циркулируют по всему организму и определяются во всех его жидких средах (слюна, плазма, грудное молоко, моча, слёзная жидкость, сперма и др.). Экзосомы представляют собой окруженные биологической мембраной сферические структуры с различным набором ферментов и РНК, которые выделяют клетки в межклеточное пространство с целью межклеточной коммуникации. Состав их мембраны достаточно сложен и зависит от состояния и типа продуцирующей их клетки. В организме неорганические наночастицы и экзосомы могут циркулировать одновременно [4]. Из-за наноразмерных масштабов идентификация наночастиц разной природы невозможна с помощью методов световой микроскопии. Распознавание наночастиц возможно методами атомно-силовой микроскопии (АСМ), проточной цитометрии, электронной микроскопии, динамического светорассеяния и др. Каждый из методов определения наночастиц имеет свои достоинства и недостатки. При АСМ нет возможности «увидеть» внутреннее строение наночастицы, как это возможно в методе просвечивающей электронной микроскопии, когда возможно выявить различие экзосом от наночастиц серебра по наличию у экзосом мембраны и жидкого содержимого. Однако оценка наночастиц методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами. В первую очередь, АСМ позволяет проводить измерения как в жидкости, так и на возду-

хе, предоставляя различные возможности для исследований. Во-вторых, с помощью этого метода можно получать реальные трёхмерные изображения поверхности объекта с наноразмерным разрешением, что позволяет дать более полную морфологическую оценку исследуемому объекту. В-третьих, АСМ дает возможность оценить механические характеристики поверхности, такие как адгезия, модуль упругости, диссипация и др., позволяющие дать предположительную оценку взаимодействия клеток с наночастицами и степени их эффективности использования наночастиц в качестве «оболочки» для таргетной доставки лекарств в данный тип клеток.

Цель исследования

С помощью атомно-силовой микроскопии, используя режим картирования свойств поверхности с наноразмерным разрешением, установить различие численных значений параметров, характеризующих геометрические и механические (адгезионные) свойства неорганических наноразмерных частиц и наноразмерных частиц биологического происхождения.

Материалы и методы

В качестве бионаночастиц использовали экзосомы (внеклеточные везикулы размером менее 150 нм), выделенные из крови мыши линии Af методом последовательного ультрацентрифугирования. Животные содержались в стационарных условиях вивария ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси» на полноценном стандартном пищевом рационе и со свободным доступом к воде, согласно установленным нормам. Все экспериментальные работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 года. Смешанную артериально-венозную кровь, полученную при декапитации на фоне глубокого эфирного наркоза, объёмом 2 мл вносили в пробирку с 3,2% раствором 2-замещенного цитрата натрия в соотношении 9:1. Форменные элементы осаждали центрифугированием в течение 10 мин. при 300 g и 4 °С. Супернатант повторно центрифугировали в течение 20 мин. при 2000 g и 4 °С. Для удаления клеточного дебриса к образцам плазмы прибавляли 10 мл фосфатно-солевой буфер (ФСБ) и центрифугировали при 10000 g, 4 °С в течение 30 минут. Для осаждения экзосом к супернатанту прибавляли 3 мл ФСБ и центрифугировали дважды при 100000 g, 4 °С в течение 70 минут. 100 мкл осадка с экзосомами ресуспендировали в 900 мкл ФСБ, наносили на поверхность свежесколотой слюды и высушивали на воздухе (25 °С, φ = 55 %). В качестве неорганических наночастиц использовали наночастицы серебра, приготовленные по следующей методике: в 50 мл деионизованной воды добавляли 42 мг гидрокарбоната натрия, 15 мг цитрата натрия и 450 мг глюкозы до полного растворения. Затем при перемешивании добавляли 640 мкл раствора нитрата серебра (4 мг/мл) и выдерживали 4 часа на ультразвуковой бане. Раствор наночастиц диализовали против 2,5 мМ цитрата натрия. Наночастицы наносили на поверхность модифицированной полиэтиленимином кремниевой подложки путем ее выдерживания в растворе наночастиц.

Наночастицы сканировали на воздухе при комнатной температуре (22 °С, φ = 65 %) с помощью атомно-силового микроскопа BioScope Resolve (Bruker) в режиме записи PeakForce QNM in Air, иглой-зондом SCANASYST-AIR (радиус закругления 2 нм). В каждой точке скана (размер области сканирования – 1 × 1 мкм, разрешение – 256 × 256 пикселей, скорость записи – 0,5 Hz) проводилась запись силовой кривой, по параметрам которой одновременно с записью скана проводилась оценка силы адгезии в выбранной точке. Карта сил адгезии вносилась в отдельный канал записи одновременно с записью топографических карт изучаемых поверхностей. Обработка полученных сканов проводилась с помощью программы NanoScopeAnalysis 1.8. Для изучения адгезионных свойств рассматривались 120 участков наночастиц размером 25 × 25 нм. Для оценки геометрических характеристик наночастиц использовалась функция Particle Analysis. Числовые данные представлены в виде среднего значения и границ 95% доверительного интервала в случае нормального распределения и медианы (Me) и границ интерквартильного интервала (Q^1; Q^3) при распределении, не подчиняющемся распределению Гаусса. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 17.0, построение графика – в «Statistica», 10.0. Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ прово-

дился с использованием критериев Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

С помощью метода АСМ исследовали наночастицы неорганического и биологического происхождения на кремниевых подложках. Для каждого образца определяли геометрические параметры: площадь (a), высоту (h), диаметр (d), отношение (d/h) и силы адгезии (F_a). Типичные АСМ- изображения изученных наночастиц представлены на рисунке 1.

Следует отметить, что наночастицы серебра при сравнимых с экзосомами диаметрах имеют значительно большую высоту (таблица 1).

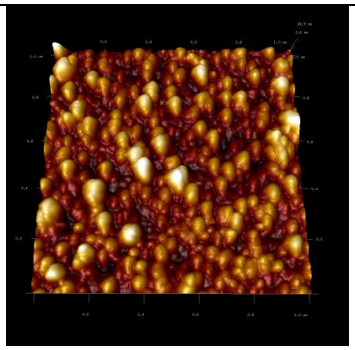
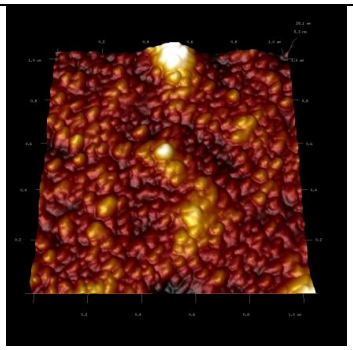
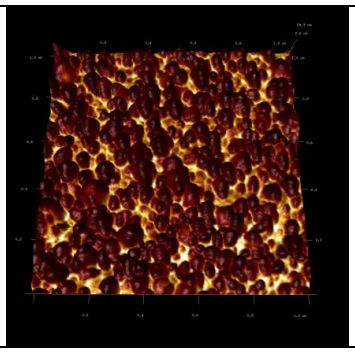
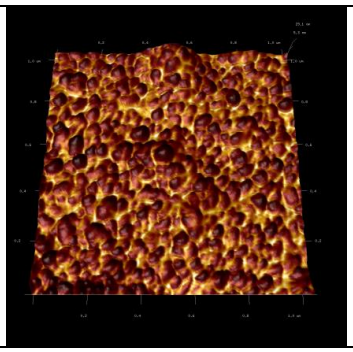
Тип трехмерного изображения	Наночастицы серебра	Внеклеточные везикулы периферической крови
Топографические изображения		
Карты сил адгезии		

Рисунок 1 – Трёхмерные АСМ-изображения наночастиц серебра и экзосом на кремниевых подложках (размер области сканирования – 1 мкм × 1 мкм)

Таблица 1 – Геометрические параметры биологических и неорганических наночастиц

Параметр	Тип наночастиц	
	наночастицы серебра (n = 40)	бионаночастицы (n = 40)
Площадь (a), нм^2	1704,79 ± 81,39	1335,67 ± 61,01*
Высота (h), нм	8,05 ± 0,51	3,56 ± 0,22**
Диаметр (d), нм	45,59 ± 1,04	41,25 ± 0,91**

* – различия являются статистически значимыми по сравнению с группой наночастиц серебра при $p < 0,017$ (t-критерий Стьюдента); ** – различия являются статистически значимыми в сравнении с группой наночастиц серебра при $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента)

Для более полной оценки морфологической характеристики наночастиц нами был оценен параметр d/h. Значение параметра было больше у экзосом (11,78 (8,88; 20,65)), чем у наночастиц серебра (6,67 (4,44; 7,99), $p < 0,001$, критерий Манна-Уитни). Данное различие может объясняться трансформацией округлой формы экзосом в более распластанную при иммобилизации экзосом на подложке вследствие меньшего значения отношения объема к площади поверхности и больших сил взаимодействия поверхности экзосом с электрически заряженной кремниевой пластинкой в сравнении с параметрами, характерными для твердых наночастиц серебра.

Наночастицы изученных типов существенно различались по механическим свойствам (силе адгезии) (рисунок 2).

Наночастицы серебра характеризуются меньшими значениями усредненных по наномасштабным участкам поверхности сил адгезии в сравнении с силами адгезии, присущими поверхности экзосом. Результаты исследования показывают возможность различить наночастицы различного происхождения (например, наночастицы серебра и экзосомы крови), тестируя их поверхность с помощью щупа (иглы) атомно-силового микроскопа и измеряя ряд АСМ-параметров на наномасшабе.

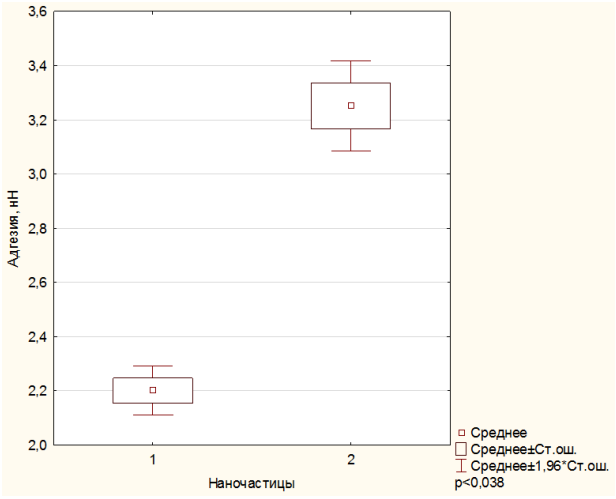


Рисунок 2 – Значения сил адгезии у наночастиц неорганического (1) и органического (2) происхождения

Заключение

Выявлены различия параметров геометрических (диаметр, высота, площадь свободной поверхности) и механических свойств (сил адгезии) наночастиц серебра и экзосом, позволяющие с помощью методов атомно-силовой микроскопии идентифицировать и различать эти наночастицы при изучении сложнокомпонентных биологических сред с возможным содержанием обоих типов наночастиц.

Авторы благодарят за финансовую поддержку БРФФИ (проект Б20Р-427).

ЛИТЕРАТУРА

1. Постнов ВН, Наумышева ЕБ, Королев ДВ, Галагудза ММ. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов. *Биотехносфера.* 2013;6(30):17-27.
2. Мамучиева МБ, Компанцев ДВ, Саградян ГВ. Современные аспекты использования наноматериалов в бальнеологии и медицине (обзор литературы). *Научные Ведомости БелГУ.* 2017;19 (268):20-28.
3. Hartjes TA, Mytnyk S, Jenster GW, van Steijn V, van Royen ME. Extracellular vesicle quantification and characterization: common methods and emerging approaches. *Bioengineering (Basel).* 2019;6:7. doi: 10.3390/bioengineering6010007
4. Самойлова ЕМ, Кальсин ВА, Беспалова ВА, Девиченский ВМ, Баклаушев ВП. Экзосомы: от биологии к клинике. *Гены и Клетки.* 2017;4:7-19.
5. Chernyshev VS, Rachamadugu R, Tseng YH, Belnap DM, Jia Y, Branch KJ, Butterfield AE, Pease LF, Bernard PS, Skliar M. Size and shape characterization of hydrated and desiccated exosomes. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407:3285-3301. doi: 10.1007/s00216-015-8535-3

REFERENCES

1. Postnov VN, Naumysheva EB, Korolev DV, Galaguza MM. Nanoscale drug delivery vehicles. *Biotechnosphere.* 2013;6 (30):17-27. (in Russ.)
2. Mamuchieva MB, Kompantsev DV, Sagradyan GV. Modern aspects of the use of nanomaterials in balneology and medicine (literature review). *Scientific reports of BelSU.* 2017;19(268):20-28. (in Russ.)
3. Hartjes TA, Mytnyk S, Jenster GW, van Steijn V, van Royen ME. Extracellular vesicle quantification and characterization: common methods and emerging approaches. *Bioengineering (Basel).* 2019;6:7. doi: 10.3390/bioengineering6010007
4. Samoilova EM, Kalsin VA, Bespalova VA, Devichensky VM, Baklaushev VP. Exosomes: from biology to the clinic. *Genes and Cells.* 2017;4:7-19. (in Russ.)
5. Chernyshev VS, Rachamadugu R, Tseng YH, Belnap DM, Jia Y, Branch KJ, Butterfield AE, Pease LF, Bernard PS, Skliar M. Size and shape characterization of hydrated and desiccated exosomes. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407:3285-301. doi: 10.1007/s00216-015-8535-3.

Поступила 20.04.2020
Received 20.04.2020

Принята в печать 24.06.2020
Accepted 24.06.2020

Сведения об авторах:

Челнокова Ирина Александровна – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО ГомГМУ; e-mail: irenachelnokova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6812-753X

Ронишенко Богдан Вячеславович – научный сотрудник лаборатории химии биоконъюгатов отдела органической химии ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси»; e-mail: ranishenka@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9822-6934

Стародубцева Мария Николаевна – д.б.н., профессор кафедры медицинской и биологической физики УО ГомГМУ, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси»; e-mail: marysta@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8516-0884

Автор, ответственный за переписку:

Челнокова Ирина Александровна – e-mail: irenachelnokova@gmail.com

Information about authors:

Irina A. Chelnokova – Junior researcher at the Laboratory of Experimental Biological Models of the SSI «Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus», Assistant lecturer at the Department of Histology, Cytology and Embryology of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: irenachelnokova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6812-753X

Bogdan V. Ronishenko – Researcher at the Laboratory of Bioconjugate Chemistry of the Department of Organic Chemistry of the SSI «Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus»; e-mail: ranishenka@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9822-6934

Maria N. Starodubtseva – Doctor of Biological Sciences, Professor at the Department of Medical and Biological Physics of the EI «Gomel State Medical University», Leading researcher at the Laboratory of Experimental Biological Models of the SSI «Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus»; e-mail: marysta@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8516-0884

Corresponding author:

Irina A. Chelnokova – e-mail: irenachelnokova@gmail.com

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ.

3. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) **в 2-х экземплярах**. Ширина поля слева 3 см, сверху и снизу 2,0 см, справа 1 см. Текстовый редактор Microsoft Word 97 и выше. Шрифт Times New Roman, 14.

4. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций **до 15 страниц**.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое предоставило статью. Если авторы из разных учреждений, то фамилия каждого автора и учреждение, в котором он (она) работает, должны быть снабжены одинаковым цифровым индексом.

6. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке. Затем название статьи, фамилии авторов, официальное название учреждений, в которых выполнялась работа, название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

7. Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus.

Структура основной части обзорных статей определяется авторами.

8. После информации на английском языке перед текстом самой статьи дается описание статьи для цитирования на английском языке. Перед описанием указывается Forcitation, и дается полное описание данной статьи для цитирования на англ. языке. В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] начиная с 7 автора.

9. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов (на русском языке и на латинице), ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела) и личный идентификатор ORCID* всех авторов. Важно: фамилии, имена авторов на латинице приводятся в соответствии с идентификатором ORCID. В случае отсутствия идентификатора ORCID каждый автор должен его получить, зарегистрировавшись на сайте: https://orcid.org/ с обязательным указанием фамилии и имени на латинице.

В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

* ORCID — это международный реестр уникальных идентификаторов авторов, позволяющий однозначно идентифицировать личность ученого и корректно индексировать его в международных информационных базах.

10. Текст статьи печатается **с обязательным выделением следующих разделов:** «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

11. В разделе **«Заключение»** должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

12. В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

13. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

14. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

15. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

16. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента. Представляемые фотографии не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет.

При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

17. **Список использованной литературы** оформляется в соответствии с Vancouver Style (стиль Ванкувера) согласно рекомендациям Международного комитета редакторов медицинских журналов (**ICJME**) по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах. Пример оформления библиографии можно скачать на сайте журнала. Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] с 7 автора. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

18. Авторы статей должны подавать список литературы в двух вариантах: в разделе ЛИТЕРАТУРА на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком в разделе REFERENCES тот же список литературы в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Цитирование русскоязычного источника приводят в транслитерации.

19. Обязательными в статье являются ссылки на работы последних лет, включая ссылки на зарубежные публикации из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, WebofScience и др.).

20. К статье прилагаются на русском и иностранном языке:

• сведения об авторах: Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение;

• контактная информация для корреспонденции: почтовый и электронный адрес и номера телефонов организации.

21. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

22. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

23. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

24. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на диске должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

25. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть **визирована всеми авторами.** Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Обязательна виза руководителя подразделения.

26. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

27. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

28. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

29. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

30. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи.

31. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

32. **Обязательное наличие отчета** (выписки) о проверке публикации **на заимствование** (антиплагиат).

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.