

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



<https://journal.gsmu.by>

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал

№ 4 (66) 2020
(октябрь – декабрь)

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),
КиберЛенинка**

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 соответ-
ствии 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. Шербина

Редактор русского текста: Т. А. Соколова

Редактор английского текста: М. В. Петренко

Компьютерная верстка: С. Н. Курт

Редакционная коллегия:

Главный редактор:

И. О. Стома, д.м.н., доцент, Гомель

Заместитель главного редактора:

Т. М. Шаршакова, д.м.н., профессор, Гомель

Почетный научный редактор:

А.Н. Лычиков, 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
И.В. Буйневич,
к.м.н., доцент, Гомель
Ю. М. Гаин,
д.м.н., профессор, Минск
Н. В. Галиновская,
д.м.н., профессор, Гомель
Л. В. Дравица,
к.м.н., доцент, Гомель
З. А. Дундаров,
д.м.н., профессор, Гомель
С. В. Жаворонок,
д.м.н., профессор, Минск
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 здравоохра-
нения Гомельской области
Б. К. Кузнецов,
к.б.н., доцент, Гомель
В. Я. Латышева,
д.м.н., профессор, Гомель
А. А. Лычиков,
д.м.н., профессор, Гомель
Е. Г. Малаева,
к.м.н., доцент, Гомель
Л. А. Мартемьянова,
к.м.н., доцент, Гомель
В. А. Мельник,
д.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. Никитина,
к.б.н., 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
И. И. Симченко,
д.м.н., доцент, Гомель
А. Г. Скуратов,
к.м.н., доцент, Гомель
Н. Ф. Сорока,
к.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. Угольников,
к.м.н., доцент, Гомель
Н. Н. Усова,
к.м.н., доцент, Гомель
В. А. Филоноук,
к.м.н., доцент, Минск
В. Н. Чернякова,
д.м.н., доцент, Гомель
И. А. Чешник,
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, заместитель министра
здравоохранения Республики
Беларусь, Минск
И. Варью, д.м.н., профессор, Венгрия
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. Караник, к.м.н., Минск
Н. Комодо, д.м.н., профессор, Италия
А. Н. Косинев, д.м.н., профессор, Минск
Е. Н. Кроткова, к.м.н., доцент, Гродно
В. А. Лазаренко, д.м.н., профессор, Россия
Н. К. Мышкин, д.тех.н., профессор, Гомель
Уильям Нейлсон, профессор, США
С. С. Новиков, д.м.н., профессор, Россия
С. С. Осочук, д.м.н., профессор, Витебск

Д. Л. Пиневич, министр здравоохранения
Республики Беларусь, Минск
А. А. Пыко, д.м.н., Швеция
В. А. Решетников, д.м.н., профессор, Россия
А. В. Рожко, д.м.н., доцент, Гомель
С. П. Рубникович, д.м.н., профессор, Минск
Н. С. Сердюченко, д.м.н., профессор, Минск
А. В. Сикорский, к.м.н., доцент, Минск
В. А. Снежицкий, д.м.н., профессор, Гродно
Н. Такамура, профессор, Япония
И. А. Тарабан, д.м.н., профессор, Украина
С. И. Третьяк, д.м.н., профессор, Минск
Г. Э. Улумбекова, д.м.н., профессор, Москва
С. А. Чижик, д.тех.н., академик, Минск
А. Н. Чуканов, к.м.н., доцент, 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 22.12.2020.
Формат 60×84¹/8. Бумага офсетная.
Гарнитура Bookman Old Style.
Усл. печ. л. 16,74. Уч.-изд. л. 18,30.
Тираж 150 экз. Заказ 444.

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



ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А. М. Юрковский, И. В. Назаренко,
А. С. Мельникова**
Нейропатия верхних и средних ягодичных нервов: методические аспекты диагностических блокад 5
- Е. В. Чеченкова, И. И. Саванович**
Анализ клинических согласованных рекомендаций по лечению пациентов с эозинофильным эзофагитом 12
- Е. С. Корсак, Е. В. Воропаев**
Филогенетические особенности папилломавирусов и их значение в диагностике папилломавирусной инфекции 23

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- А. Г. Скуратов, А. С. Шафорост,
А. А. Зятыков, А. Н. Лызилов,
О. В. Осипкина, Е. В. Воропаев**
Исследование кластерных повреждений ДНК в печени при остром токсическом поражении 29
- А. И. Зарянкина, М. Х. Миррахимова,
Э. Р. Шамсиева**
Эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в лечении атопической патологии у детей 38
- Ж. М. Козич, В. Н. Мартинков, Ж. Н. Пугачева,
М. Ю. Жандаров, А. А. Смирнова**
Клинические особенности течения заболевания у пациентов с солитарной плазмочной и множественной миеломой, сопровождающейся экстрамедуллярными поражениями 43
- А. В. Кузьменко**
Хирургическая анатомия анастомозов почечной артерии 51
- А. М. Юрковский**
Патологический континуум при пояснично-крестцовых лигаментозах: сопоставление данных сонографических и гистологических исследований 57
- С. Ю. Гороховский, А. А. Лызилов,
М. А. Каплан, В. Е. Тихманович**
Интраоперационный гемодинамический контроль периферической циркуляции в определении хирургической тактики при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей 66
- А. А. Лызилов, М. А. Каплан,
В. Е. Тихманович, Ю. К. Куликович,
В. А. Стрельцов**
К вопросу об определении потребности в применении кондуитов биологического происхождения в реконструктивных хи-

рургических вмешательствах при острой артериальной недостаточности 73

- Е. Ю. Дорошко, А. А. Лызилов**
Биомеханические свойства, патогенетические механизмы и пути инфицирования тканых сосудистых протезов в ангиохирургии 79
- К. А. Мурашко, В. А. Кудряшов,
А. М. Юрковский**
Сравнение данных локорегионарной радиочастотной терапии и хирургической резекции опухолевой патологии печени в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере 87

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

- А. Н. Шклярова, Е. В. Пуканова,
М. Н. Стародубцева, И. А. Чешик**
Реорганизация цитоскелета лимфоцитов, вызванная кратковременным действием электромагнитного поля сверхнизкой частоты (50 Гц) на кровь *in vitro* 92

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

- Т. Ю. Лагодич, Н. Г. Новак,
А. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова**
Особенности жизнестойкости и эмоционального выгорания среднего медицинского персонала районного звена 99
- А. А. Ковалев, Б. К. Кузнецов,
А. А. Ядченко, В. А. Игнатенко**
Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях 105
- А. М. Островский, И. Н. Коляда,
Т. М. Шаршакова**
Анализ демографической ситуации в Гомельской области (2008–2019 гг.) 114

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Г. В. Тищенко, А. И. Шалыга**
Дирофиляриоз плевры 122
- С. П. Тишков, Э. А. Доценко, Э. Н. Платошкин,
Е. С. Ребеко, Е. Г. Тирещенко, С. Н. Сазонов,
Н. А. Никулина, Т. В. Русак, Н. В. Затолока**
Псевдокоронарный вариант течения миокардита 128

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- С. Д. Федянин**
Применение аутологичных аспиратов красного костного мозга для стимуляции раневого заживления 135

REVIEWS AND LECTURES

- Aliaxei M. Yurkovskiy, Irina V. Nazarenko, Anastasia S. Melnikova**
Neuropathy of the superior and middle cluneal nerves: methodological aspects of diagnostic blocks 5
- Elena V. Chechenkova, Irina I. Savanovich**
Analysis of clinically approved guidelines for the treatment of patients with eosinophilic esophagitis 12
- Katsiaryna S. Korsak, Evgenii V. Voropaev**
Phylogenetic features of papillomaviruses and their significance in the diagnosis of papillomavirus infection 23

CLINICAL MEDICINE

- Alexander G. Skuratov, Alexander S. Shaforost, Alexey A. Zyatskov, Anatoly N. Lyzikov, Olga V. Osipkina, Evgenii V. Voropaev**
Study of clustered DNA lesions in the liver in acute toxic injury 29
- Alla I. Zariankina, Maktuba Kh. Mirrakhimova, Eleonora R. Shamsieva**
Effectiveness of leukotriene receptor antagonists in the treatment for atopic pathology in children 38
- Zhanna M. Kozich, Victor N. Martinkov, Zhanna N. Pugacheva, Mihail Yu. Zhandarov, Ludmila A. Smirnova**
Clinical features of the disease course in patients with solitary plasmacytoma and extramedullary multiple myeloma 43
- Alexander V. Kuzmenko**
Surgical anatomy of anastomoses of the umbilical artery 51
- Alexei M. Yurkovskiy**
Pathologic continuum in lumbosacral ligamentosis: comparison of sonographic and histologic data 57
- Sergey Yu. Gorokhovskiy, Alexei A. Lyzikov, Mark L. Kaplan, Victor E. Tihmanovich**
Intraoperative hemodynamic monitoring of peripheral circulation in surgical decision making in lower extremity arterial disease 66
- Alexei A. Lyzikov, Mark L. Kaplan, Victor E. Tihmanovich, Yulya K. Kulikovich, Vladislav A. Straltsov**
On the question of determining a necessity to use conduits of biological origin in reconstructive surgical interventions in acute arterial insufficiency 73

- Yauheni Y. Doroshko, Aleksey A. Lyzikov**
Biomechanical properties, pathogenetic mechanisms and pathways of infection of tissue-engineered vascular conduits in angi-osurgery 79

- Konstantin L. Murashko, Vadim A. Kudrashov, Aliaxei M. Yurkovskiy**
Comparison of data on locoregional radiofrequency ablation therapy and surgical resection of malignant liver tumors at Gomel Regional Clinical Oncology Center 87

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- Anastasia N. Shklyarova, Elena V. Tsukanova, Maria N. Starodubtseva, Igor A. Cheshik**
Lymphocyte cytoskeleton reorganization caused by a short-term action of an extremely low frequency electromagnetic field (50 Hz) on the blood *in vitro* 92

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

- Tatiana Yu. Lagodich, Natalya G. Novak, Lyudmila G. Soboleva, Tamara M. Sharshakova**
Features of hardiness and emotional burnout among mid-level health providers at a district level 99
- Aleksey A. Kovalev, Boris K. Kuznetsov, Aleksey A. Yadchenko, Valeriy A. Ignatenko**
Assessment of the quality of a binary classifier in research 105
- Artsiom M. Ostrovsky, Inna N. Koliada, Tamara M. Sharshakova**
Analysis of the demographic situation in Gomel Region (2008–2019) 114

CLINICAL CASE

- Grigorii V. Tishchenko, Alina I. Shalyga**
Dirofilariasis of the pleura 122
- Sergey P. Tishkov, Eduard A. Dotsenko, Eric N. Platoshkin, Ekaterina S. Rebeko, Elena G. Tireschenko, Sergey N. Sazonov, Natalia A. Nikulina, Tatiana V. Rusak, Natalia V. Zatoloka**
Pseudo-coronary variant of the course of myocarditis 128

NEW TECHNOLOGIES

- Siarhei D. Fedzianin**
Using autologous red bone marrow aspirates for acceleration of wound healing 135

Нейропатия верхних и средних ягодичных нервов: Методические аспекты диагностических блокад

© А. М. Юрковский, И. В. Назаренко, А. С. Мельникова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выбрать наиболее удобную для применения в широкой клинической практике методику диагностической блокады верхних и средних ягодичных нервов на основании анализа данных литературных источников.

Материал. Изучены и проанализированы оригинальные публикации, содержащие информацию об использовании диагностических блокад при нейропатии верхних и средних ягодичных нервов, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

Результаты. Выделены наиболее важные аспекты, касающиеся возможностей применения диагностических блокад при нейропатии верхних и средних ягодичных нервов.

Заключение. Выявлено разнообразие подходов к проведению блокад и оценке их результатов, а потому требуется разработка пошаговой методики проведения лечебно-диагностических блокад при нейропатии верхних и средних ягодичных нервов, удобной для применения в широкой клинической практике.

Ключевые слова: блокада верхнего и среднего ягодичных нервов, синдром боли в нижней части спины, ультразвуковое исследование.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Мельникова АС. Нейропатия верхних и средних ягодичных нервов: методические аспекты диагностических блокад. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:05–11

Neuropathy of the superior and middle cluneal nerves: methodological aspects of diagnostic blocks

© Aliaxe M. Yurkovskiy, Irina V. Nazarenko, Anastasia S. Melnikova

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: on the basis of a literature review, to select the most convenient method of a diagnostic block of the superior and middle cluneal nerves that can be used in wide clinical practice.

Material. Publications that are deposited in PubMed resources and information portal eLIBRARY.RU and contain information on the application of diagnostic blocks of the superior and middle cluneal nerves were studied and analyzed.

Results. The most important aspects dealing with the prospects of the application of diagnostic blocks in neuropathy of the superior and middle cluneal nerves have been selected.

Conclusion. There is a variety of approaches to nerve block techniques and assessment of its results. Therefore, it is necessary to develop a step-by-step method for conducting diagnostic and therapeutic blocks in neuropathy of the superior and middle cluneal nerves that is convenient for use in wide clinical practice.

Key words: block of the superior and middle cluneal nerves, lower back pain syndrome, ultrasound examination.

Author contributions: research concept and design, collecting material and creating a database, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Yurkovskiy AM, Nazarenko IV, Melnikova AS. Neuropathy of the superior and middle cluneal nerves: methodological aspects of diagnostic blocks. *Health and Ecology Issues*. 2020;4:05–11. (In Russ.)

Введение

Одной из причин возникновения синдрома боли в нижней части спины (синдрома БНЧС) является нейропатия верхних и средних ягодичных нервов. Инцидентность указанной патологии по разным данным находится в пределах 1,6–14 %, однако доверять этим данным сложно, поскольку получены они при помощи недостаточно надежных физикальных критериев, диагностическая ценность которых неясна (речь идет прежде всего о таких признаках, как наличие боли в области гребня подвздошной кости и наличие триггерной точки в 70 мм от срединной линии и в 45 мм от задней верхней ости подвздошной кости при нейропатии верхних ягодичных нервов, а также в 35 мм каудальнее задней верхней ости подвздошной кости при нейропатии средних ягодичных нервов) [1–6].

Что касается лучевых критериев, то на данный момент они отсутствуют [1]. Отсюда следует необходимость применять такой способ верификации нейропатии верхних и средних ягодичных нервов, как диагностическая блокада. Но здесь вопрос заключается в том, что, несмотря на наличие довольно большого количества публикаций, обсуждающих данную проблему, согласованных подходов к проведению диагностических блокад нет, существуют только общие рекомендации по выбору точки введения, причем без учета вариабельности месторасположения и поперечного сечения указанных нервов. Не исключено, что именно этим и объясняется значительный разброс данных об эффективности блокад верхних и средних ягодичных нервов (со-

гласно данным разных авторов, от 28 до 100 %) [1, 7–9].

Исходя из вышеизложенного, существует необходимость не просто систематизации, а отбора из различных источников именно той информации, которая наиболее полезна с практической точки зрения.

Цель исследования

Выбрать методику диагностической блокады верхних и средних ягодичных нервов, наиболее удобную для применения в широкой клинической практике, на основании анализа данных литературных источников.

Материал исследования

Изучены и проанализированы оригинальные публикации, содержащие информацию об использовании диагностических блокад при нейропатии верхних и средних ягодичных нервов, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

Результаты и обсуждение

Выбор точки введения анестетика

Оптимальными для введения анестетика большинство авторов считают триггерные точки, расположенные следующим образом: для верхнего ягодичного нерва — на гребне подвздошной кости в 70 мм от срединной линии [1–3], для среднего ягодичного нерва — в 35 мм каудальнее задней верхней ости подвздошной кости (рисунки 1) [4–6].

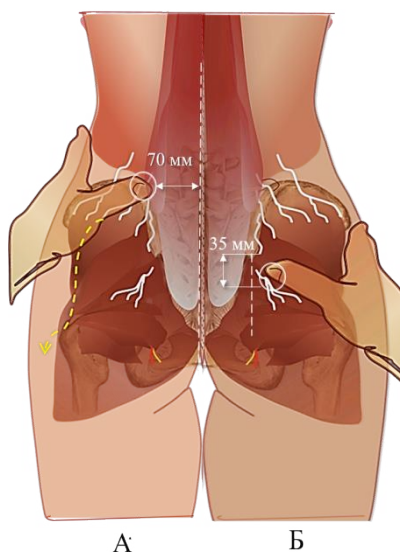


Рисунок 1 — Схематичное отображение месторасположения триггерных точек верхних (А) и средних (Б) ягодичных нервов

Нужно отметить, что при таком упрощенном подходе адресность введения анестетика может оказаться под вопросом, поскольку имеет место вариабельность расположения медиальной и латеральной ветвей верхних ягодичных нервов как относительно линии остистых отростков (52,6–86,2 мм и 54,8–102,5 мм соответственно), так и относительно задней верхней ости подвздошной

кости (от 30,7 до 71,8 мм и от 45,9 до 91,6 мм соответственно) [10]. Аналогичная ситуация и с месторасположением точки выхода среднего ягодичного нерва: расстояние от указанной точки до срединной линии и задней верхней ости подвздошной кости колеблется в пределах 23,5–45,2 мм и 9,1–53,7 мм соответственно [11]. Наглядно это представлено на рисунке 2.

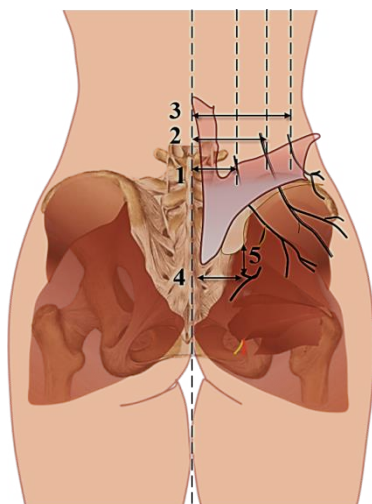


Рисунок 2 — Схематичное отображение точек выхода верхних ягодичных нервов (1 — расстояние до медиальной ветви; 2 — расстояние до промежуточной ветви; 3 — расстояние до латеральной ветви) и средних ягодичных нервов (4 — расстояние от срединной линии; 5 — расстояние от задней верхней ости подвздошной кости)

Последнее означает, что нервы не всегда будут находиться в точках, рекомендуемых для введения анестетика.

Способы идентификации верхних и средних ягодичных нервов

Для визуализации верхних ягодичных нервов и, соответственно, для адресного введения анестетика рекомендуют использовать высокоразрешающие ультразвуковые системы, позволяющие с уверенностью идентифицировать нервы, имеющие поперечное сечение менее 1 мм (то есть указан-

ные системы должны иметь датчики с рабочей частотой от 18 МГц) [12].

Однако возможно использование датчиков с меньшей рабочей частотой — например, 10–12 МГц, для этого достаточно использовать в качестве ориентира для наведения иглы доплеровские метки сосудов, сопровождающих вышеуказанные нервы (рисунок 3). Эта же тактика может использоваться и у пациентов с ожирением, поскольку применение для них высокочастотных датчиков достаточно проблематично.

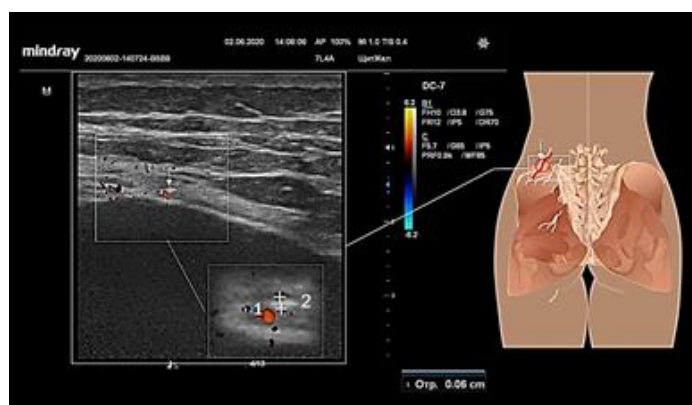


Рисунок 3 — Сонограмма латеральной ветви верхнего ягодичного нерва: 1 — сосуд, сопровождающий нерв; 2 — латеральная ветвь верхнего ягодичного нерва. Датчик с рабочей частотой 10 МГц

Что касается средних ягодичных нервов, то без использования в качестве маркеров доплеровских сосудистых меток визуализация указанных нервов затруднительна даже при наличии условий для применения высокочастотных датчиков.

Впрочем, необходимость в этом если и возникает, то только тогда, когда не удается купировать болевой синдром путем введения анестетика под заднюю длинную

крестцово-подвздошную связку (ЗДКПС) [9, 13, 14], то есть в то место, где в узком пространстве под ЗДКПС [9, 14] или через ЗДКПС (в 16 %) [11] проходят ветви заднего крестцового сплетения (рисунок 4), из которых и формируется указанный нерв (в 48 % средний ягодичный нерв формируется из ветвей S1-S2, в 4 % — из ветвей S1-S3, в 20 % — из ветвей S1-S4, в 8 % — из ветвей S2-S3, в 20 % — из ветвей S2-S4) [15].



Рисунок 4 — Схематичное отображение пространства под ЗДКПС:
S1, S2, S3, S4 — боковые ответвления задних крестцовых нервов и сопровождающие их сосуды (сосудистые пятна при энергетическом доплеровском картировании)

Наиболее вероятные точки месторасположения верхних ягодичных нервов на крыле подвздошной кости приведены выше, однако для диагностического поиска удобнее пользоваться другими показателями: средним расстоянием от срединной линии до наиболее медиальной ($67,4 \pm 9,6$ мм) и наиболее латеральной ($81,2 \pm 11,4$ мм) ветвей или же средним расстоянием от задней верхней ости подвздошной кости до наиболее медиальной ($51,4 \pm 12,9$ мм) и наиболее латеральной ($65,3 \pm 13,4$ мм) ветвей [10]. Для среднего ягодичного нерва подобным ориентиром будет точка, распо-

ложенная на расстоянии $28,5 \pm 11,2$ мм от задней верхней ости подвздошной кости и $36,0 \pm 6,4$ мм — от срединной линии [11].

Расположение центра сканирующей поверхности (ширина — 45-50 мм) датчика на гребне подвздошной кости в точках, учитывающих вышеуказанные параметры, то есть на расстоянии 70 и 80 мм от срединной линии для визуализации ветвей верхнего ягодичного нерва и 35 мм от задней верхней ости подвздошной кости для визуализации среднего ягодичного нерва, позволит перекрыть все возможные точки выхода ветвей вышеуказанных нервов (рисунок 5).

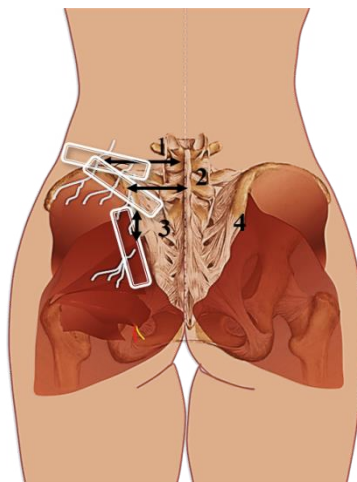


Рисунок 5 — Схематичное отображение месторасположения центра сканирующей поверхности датчика: 1 — 80 мм; 2 — 70 мм; 3 — 35 мм; 4 — ЗВОПК

При этом, как уже указывалось выше, в качестве ориентира целесообразно использовать сосудистые доплеровские метки, поскольку поперечное сечение медиальной, промежуточной и латеральной ветвей верхнего ягодичного нерва (0,70–2,69 мм, 0,45–3,36 мм и 0,57–2,96 мм соответственно) [16] и среднего ягодичного нерва (0,5–3,1 мм) [17] весьма вариабельно, а потому, ориентируясь на сосудистые метки, проще будет идентифицировать нервы с поперечным сечением менее 1 мм, что особенно важно при использовании датчиков с рабочими частотами менее 12 МГц.

Объем анестетика и оценка результатов блокады верхнего и среднего ягодичного нервов

В литературных источниках чаще всего указывается объем анестетика в пределах 2,0 мл 1 % лидокаина. С нашей точки зрения, это действительно тот объем, который в случае адресного введения по координатам, приведенным выше, обеспечивает необходимый эффект как при блокаде среднего ягодичного нерва [9, 13, 14], так и при блокаде ветвей верхних ягодичных нервов [2–4, 7, 8, 10]. При введении большего количества анестетика, как это предлагают некоторые авторы [18, 19], ни о какой избирательности воздействия и, соответственно, верификации нейропатии верхнего и/или среднего ягодичного нервов речи идти не может.

Что касается оценки результатов блокады верхнего и среднего ягодичного нервов, то по данному вопросу единого мнения нет. Есть те, кто считает блокаду эффективной, если боль уменьшилась более чем на 75 % в течение 2 часов после указанной манипуляции [3, 10] или даже 3 часов [4].

Однако наш опыт и опыт других авторов показывает, что в случае адресного введения анестетика обезболивающий эффект появляется сразу же в момент введения или, в крайнем случае, через 5 минут после введения [9, 20]. Отсутствие же быстрого эффекта ставит под вопрос либо адресность введения анестетика, либо причастность верхних и/или средних ягодичных нервов к возникновению болевого синдрома.

Заключение

Нами выявлено разнообразие подходов к проведению блокад и оценке их результатов, а потому требуется пошаговая методика проведения лечебно-диагностических блокад при нейропатии верхних и средних ягодичных нервов, понятная и удобная для применения в широкой клинической прак-

тике. В качестве первого шага для ее разработки был проведен обзор литературы, на основании которого получено представление о состоянии затронутой проблемы и намечены пути для дальнейшей работы.

ЛИТЕРАТУРА

- Kim K, Isu T, Morimoto D, Iwamoto N, Kokubo R, Mtsumoto J, Kitamura T, Sugawara A, Morita A. Common diseases mimicking lumbar disc herniation and the irtreatment. *Mini-invasive Surg.* 2017;1:43-51. doi: 10.20517/2574-1225.2017.05
- Chiba Y, Isu T, Kim K, Iwamoto N, Morimoto D, Yamazaki K, Hokari M, Isobe M, Kusano M. Association between intermittent low-back pain and superior cluneal nerve entrapment neuropathy. *J Neurosurg Spine.* 2016;24(2):263-67. doi: 10.3171/2015.1.SPINE14173
- Miki K, Kim K, Isu T, Matsumoto J, Kokubo R, Isobe M, Inoue T. Characteristics of low back pain due to superior cluneal nerve entrapment neuropathy. *Asian Spine J.* 2019 May 14;13(5):772-78. doi: 10.31616/asj.2018.0324
- Aota Y. Entrapment of middle cluneal nerves as an unknown cause of low back pain. *World J Orthop.* 2016 Mar 18;7(3):167-70. doi: 10.5312/wjo.v7.i3.167
- Matsumoto J, Isu T, Kim K, Miki K, Fujihara F, Isobe M. Middle cluneal nerve entrapment mimics sacroiliac joint pain. *Acta Neurochir (Wien).* 2019; 161(4):657-61. doi: 10.1007/s00701-019-03861-0
- Kim K, Isu T, Matsumoto J, Yamazaki K, Isobe M. Low back pain due to middle cluneal nerve entrapment neuropathy. *Eur Spine J.* 2018;27(3):309-13. doi: 10.1007/s00586-017-5208-2
- Nielsen TD, Moriggl B, Barckman J, Jensen JM, Kolsen-Petersen JA, Søballe K, Børglum J, Bendtsen TF. Randomized trial of ultrasound-guided superior cluneal nerve block. *Reg Anesth Pain Med.* 2019. pii: rapm-2018-100174. doi: 10.1136/rapm-2018-100174
- Nielsen TD, Moriggl B, Barckman J, Jensen JM, Kolsen-Petersen JA, Søballe K, Børglum J, Bendtsen TF. Cutaneous anaesthesia of hip surgery incisions with iliohypogastric and subcostal nerve blockade: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(1):101-10. doi: 10.1111/aas.13221
- Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ. Результаты диагностической блокады в области задней длинной крестцово-подвздошной связки под сонографическим контролем при синдроме боли в нижней части спины. *Журн. Гродн. Гос. Мед. Ун-та.* 2017;15(5):516-20. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-516-520
- Iwamoto N, Isu T, Kim K, Chiba Y, Kokubo R, Morimoto D, Shirai S, Yamazaki K, Isobe M. Low back pain caused by superior cluneal nerve entrapment neuropathy in patients with parkinson disease. *World Neurosurg.* 2016;87:250-54. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.043
- Konno T, Aota Y, Saito T, Qu N, Hayashi S, Kawata S, Itoh M. Anatomical study of middle cluneal nerve entrapment. *J Pain Res.* 2017;10:1431-35. doi: 10.2147/JPR.S135382
- Bodner G, Platzgummer H, Meng S, Brugger PC, Gruber GM, Lieba-Samal D. Successful identification and assessment of the superior cluneal nerves with high-resolution sonography. *Pain Physician.* 2016;19(3):197-202
- Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ. Диагностическая блокада под сонографическим контролем при пояснично-крестцовых лигаментозах. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020; 64(2):57-63.

14. Юрковский АМ, Аникеев ОИ, Ачинович СЛ. Сонография задних крестцово-подвздошных связок: топографо-анатомические и методические аспекты. *Журн. Гродн. Гос. Мед. Ун-та*. 2014; 47(3):12-16.
15. Kikuta S, Iwanaga J, Watanabe K, Tubbs RS. Revisiting the middle cluneal nerves: an anatomic study with application to pain syndromes and invasive procedures around the sacrum. *World Neurosurg.* 2019;127:e1228-e1231. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.109
16. Iwanaga J, Simonds E, Schumacher M, Yilmaz E, Altafulla J, Tubbs RS. Anatomic study of the superior cluneal nerve and its related groove on the iliac crest. *World Neurosurg.* 2019;125:e925-e928. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.210
17. Konno T, Aota Y, Saito T, Qu N, Hayashi S, Kawata S, Itoh M. Anatomical study of middle cluneal nerve entrapment. *J Pain Res.* 2017;10:1431-35. doi: 10.2147/JPR.S135382
18. Loubser L, Raath RP, Van Schoor AN. Clinical anatomy of the superior cluneal nerve in relation to easily identifiable bony landmarks. *Southern African J Anaesthesia Analgesia.* 2015;21(3):77-80. doi: 10.1080/22201181.2015.1054612
19. Talu GK, Ozyalçın S, Talu U. Superior cluneal nerve entrapment. *Reg Anesth Pain Med.* 2000; 25(6):648-50.
20. Ermis MN, Yildirim D, Durakbasa MO, Tamam C, Ermis OE. Medial superior cluneal nerve entrapment neuropathy in military personnel; diagnosis and etiologic factors. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2011;24(3):137-44. doi: 10.3233/BMR-2011-0287
8. Nielsen TD, Moriggl B, Barckman J, Jensen JM, Kølsen-Petersen JA, Søballe K, Børglum J, Bendtsen TF. Cutaneous anaesthesia of hip surgery incisions with iliohypogastric and subcostal nerve blockade: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(1):101-10. doi: 10.1111/aas.13221
9. Yurkovskij AM, Nazarenko IV, Achinovich SL. Rezul'taty` diagnosticheskoy blokady` v oblasti zadnej dlinnoj krestczovo-podvzdoshnoj svyazki pod sonograficheskim kontrolem pri sindrome boli v nizhnej chasti spiny`. *Zhurn. Grodn. Gos. Med. Un-ta.* 2017;15(5):516-20. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-516-520 (in Russ.)
10. Iwamoto N, Isu T, Kim K, Chiba Y, Kokubo R, Morimoto D, Shirai S, Yamazaki K, Isobe M. Low back pain caused by superior cluneal nerve entrapment neuropathy in patients with parkinson disease. *World Neurosurg.* 2016;87:250-54. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.043
11. Konno T, Aota Y, Saito T, Qu N, Hayashi S, Kawata S, Itoh M. Anatomical study of middle cluneal nerve entrapment. *J Pain Res.* 2017;10:1431-35. doi: 10.2147/JPR.S135382
12. Bodner G, Platzgummer H, Meng S, Brugger PC, Gruber GM, Lieba-Samal D. Successful identification and assessment of the superior cluneal nerves with high-resolution sonography. *Pain Physician.* 2016;19(3):197-202
13. Yurkovskij AM, Nazarenko IV, Achinovich SL. Diagnosticheskaya blokada pod sonograficheskim kontrolem pri poyasнично-krestczovy`x ligamentozax. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020;64(2):57-63. (in Russ.)
14. Yurkovskij AM, Anikeev OI, Achinovich SL. Sonografiya zadnix krestczovo-podvzdoshny`x svyazok: topografo-anatomicheskie i metodicheskie aspekty`. *Zhurn. Grodn. Gos. Med. Un-ta.* 2014;47(3):12-16. (in Russ.)
15. Kikuta S, Iwanaga J, Watanabe K, Tubbs RS. Revisiting the middle cluneal nerves: an anatomic study with application to pain syndromes and invasive procedures around the sacrum. *World Neurosurg.* 2019;127:e1228-e1231. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.109
16. Iwanaga J, Simonds E, Schumacher M, Yilmaz E, Altafulla J, Tubbs RS. Anatomic study of the superior cluneal nerve and its related groove on the iliac crest. *World Neurosurg.* 2019;125:e925-e928. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.210
17. Konno T, Aota Y, Saito T, Qu N, Hayashi S, Kawata S, Itoh M. Anatomical study of middle cluneal nerve entrapment. *J Pain Res.* 2017;10:1431-35. doi: 10.2147/JPR.S135382
18. Loubser L, Raath RP, Van Schoor AN. Clinical anatomy of the superior cluneal nerve in relation to easily identifiable bony landmarks. *Southern African J Anaesthesia Analgesia.* 2015;21(3):77-80. doi: 10.1080/22201181.2015.1054612
19. Talu GK, Ozyalçın S, Talu U. Superior cluneal nerve entrapment. *Reg Anesth Pain Med.* 2000;25(6):648-50.
20. Ermis MN, Yildirim D, Durakbasa MO, Tamam C, Ermis OE. Medial superior cluneal nerve entrapment neuropathy in military personnel; diagnosis and etiologic factors. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2011;24(3):137-44. doi: 10.3233/BMR-2011-0287
1. Kim K, Isu T, Morimoto D, Iwamoto N, Kokubo R, Mtsumoto J, Kitamura T, Sugawara A, Morita A. Common diseases mimicking lumbar disc herniation and the irtreatment. *Mini-invasive Surg.* 2017;1:43-51. doi: 10.20517/2574-1225.2017.05
2. Chiba Y, Isu T, Kim K, Iwamoto N, Morimoto D, Yamazaki K, Hokari M, Isobe M, Kusano M. Association between intermittent low-back pain and superior cluneal nerve entrapment neuropathy. *J Neurosurg Spine.* 2016;24(2):263-67. doi: 10.3171/2015.1.SPINE14173
3. Miki K, Kim K, Isu T, Matsumoto J, Kokubo R, Isobe M, Inoue T. Characteristics of low back pain due to superior cluneal nerve entrapment neuropathy. *Asian Spine J.* 2019 May 14;13(5):772-78. doi: 10.31616/asj.2018.0324
4. Aota Y. Entrapment of middle cluneal nerves as an unknown cause of low back pain. *World J Orthop.* 2016 Mar 18;7(3):167-70. doi: 10.5312/wjo.v7.i3.167
5. Matsumoto J, Isu T, Kim K, Miki K, Fujihara F, Isobe M. Middle cluneal nerve entrapment mimics sacroiliac joint pain. *Acta Neurochir (Wien).* 2019; 161(4):657-61. doi: 10.1007/s00701-019-03861-0
6. Kim K, Isu T, Matsumoto J, Yamazaki K, Isobe M. Low back pain due to middle cluneal nerve entrapment neuropathy. *Eur Spine J.* 2018;27(3):309-13. doi: 10.1007/s00586-017-5208-2
7. Nielsen TD, Moriggl B, Barckman J, Jensen JM, Kølsen-Petersen JA, Søballe K, Børglum J, Bendtsen TF. Randomized trial of ultrasound-guided superior cluneal nerve block. *Reg Anesth*

Поступила 28.08.2020

Received 28.08.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Юрковский Алексей Михайлович — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 3 с курсом лучевой диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: yurkovsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

Назаренко Ирина Вячеславовна — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 3 с курсом лучевой диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: irisha_n.91@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>

Мельникова Анастасия Сергеевна — ассистент кафедры внутренних болезней № 3 с курсом лучевой диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: koziavochka1991@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5352-1307>

Автор, ответственный за переписку:

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

Information about authors:

Aliaxei M. Yurkovskiy — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.3 with the course of Radiodiagnostics of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: yurkovsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

Irina V. Nazarenko — Candidate of Medical Science, Assistant Lecturer at the Department of Internal Medicine No.3 with the course of Radiodiagnostics of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: irisha_n.91@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>

Anastasia S. Melnikova — Assistant Lecturer at the Department of Internal Medicine No.3 with the course of Radiodiagnostics of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: koziavochka1991@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5352-1307>

Corresponding author:

Aliaxei M. Yurkovskiy — e-mail: yurkovsky@mail.ru

Анализ клинических согласованных рекомендаций по лечению пациентов с эозинофильным эзофагитом

© Е. В. Чеченкова¹, И. И. Саванович²

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: представить современные взгляды на проблему эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) профессиональных медицинских сообществ США, Европы и Российской Федерации, опубликованные в виде клинических согласованных рекомендаций и руководств по лечению пациентов с данной патологией.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели нами были проанализированы современные источники литературы, посвященные этой проблеме.

Результаты. Рассмотрены основные клинические руководства по данной теме с учетом сравнения методологических аспектов, рекомендаций и их результатов, а также выделены основные проблемы, связанные с диагностикой и лечением пациентов с эозинофильным эзофагитом.

Заключение. В последние годы изучение ЭоЭ достигло качественно нового уровня. Однако патогенез эозинофильного эзофагита, а также методы его диагностики, лечения и профилактики находятся и сейчас на стадии глубокого изучения и совершенствования. Проблему эозинофильного эзофагита следует рассматривать как междисциплинарную, поскольку она предполагает взаимодействие педиатра и/или терапевта, аллерголога, гастроэнтеролога, диетолога, эндоскописта, а также патоморфолога.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), эозинофильная инфильтрация стенки пищевода, дисфагия.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Чеченкова ЕВ, Саванович ИИ. Анализ клинических согласованных рекомендаций по лечению пациентов с эозинофильным эзофагитом. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;4:12–22.

Analysis of clinically approved guidelines for the treatment of patients with eosinophilic esophagitis

© Elena V. Chechenkova¹, Irina I. Savanovich²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to present modern views of the professional medical communities of the USA, Europe and Russian Federation on the issue of eosinophilic esophagitis (EoE) published in the form of clinically approved recommendations and guidelines for the treatment of patients with this pathology.

Material and methods. To achieve the above objective, we analyzed modern literary sources dealing with this issue.

Results. We have reviewed the main clinical guidelines on this topic taking into account the comparison of methodological aspects, recommendations and their results, and highlighted the main problems associated with the diagnosis and treatment of patients with eosinophilic esophagitis.

Conclusion. Over the past years, the study of EoE has reached a qualitatively new level. However, the pathogenesis of eosinophilic esophagitis, as well as the methods of its diagnosis, treatment and prevention, are still at the stage of their deep study and improvement. The issue of eosinophilic esophagitis should be considered as an interdisciplinary one, since it involves the interaction of a pediatrician and/or therapist, allergist, gastroenterologist, nutritionist, endoscopist, and pathomorphologist.

Key words: eosinophilic esophagitis (EoE), eosinophilic infiltration of the esophageal wall, dysphagia.

Author contributions: research concept and design, reviewing publications on the topic of the article, collecting material, statistical data processing, editing, discussing data, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Chechenkova EV, Savanovich II. Analysis of clinically approved guidelines for the treatment of patients with eosinophilic esophagitis. *Health and ecology Issues*. 2020;4:12–22. (in Russ.)

Современный мир претерпевает непрерывное изменение структуры заболеваемости, вызванное технологическим прогрессом, появлением генетически модифицированных продуктов, ухудшающейся экологической ситуацией, развитием лекарственной промышленности и другими факторами. Поэтому врачи и ученые-медики все чаще сталкиваются с новыми редко встречающимися и малоизученными нозологиями [1].

В структуре таких нозологических единиц эзофагогастродуоденальной зоны осо-

бого внимания заслуживает эозинофильный эзофагит.

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) это хроническое медленно прогрессирующее Th2-ассоциированное заболевание пищевода. В основе патогенеза ЭоЭ лежит развитие эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода и подслизистого фиброза, что клинически проявляется дисфагией [2].

На рисунке 1 представлена эволюция диагностических критериев ЭоЭ [3].

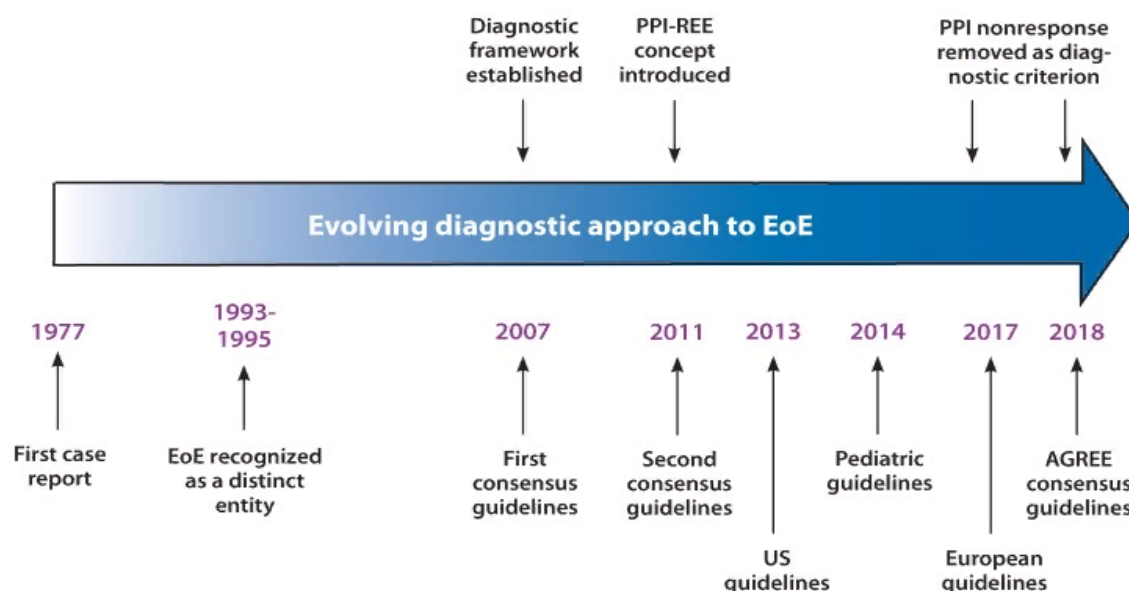


Рисунок 1 — Эволюция диагностических критериев ЭоЭ

Первый отчет о случае эозинофильного эзофагита был опубликован в 1977 г., однако как самостоятельная нозология был представлен в 1993–1995 гг., причем лишь в нескольких публикациях [4]. Первые руководства по диагностике ЭоЭ были опубликованы только в 2007 г., то есть спустя 30 лет после первого отчета [5]. Эти рекомендации обновили в 2011 г., когда PPI-REE (Proton Pump Inhibitor — responsive Esophageal Eosinophilia; перевод с английского — эозинофилия пищевода, чувствительная к ингибиторам протонной помпы) была введена в качестве концепции [6]. В 2013 г. были опубликованы клинические

руководства терапии ЭоЭ для взрослых в Соединенных Штатах [7], в 2014 г. — руководства по лечению у детей [8]. Новые европейские стандарты терапии, которые были опубликованы в 2017 г., и международные консенсусные рекомендации, опубликованные в 2018 г., исключали отсутствие ответа на ингибиторы протонной помпы (ИПП) в качестве диагностического критерия [9]. Какова же дальнейшая эволюция взглядов на ЭоЭ?

Нами были рассмотрены основные клинические руководства по данной теме с учетом сравнения методологических аспектов, рекомендаций и их результатов.

«Клинические согласованные рекомендации» по лечению пациентов в медицинских учреждениях США и Европы, опубликованные в 2007 г.

ЭоЭ признан самостоятельной нозологической формой с октября 2007 г. после опубликования «Клинических согласованных рекомендаций» по лечению пациентов в медицинских учреждениях США и Европы [5].

Для решения этих вопросов была создана междисциплинарная целевая группа, включающая 31-го эксперта. Основной целью данной группы стало определение диагностических критериев и выработка рекомендаций по оценке и лечению детей и взрослых с подозрением на ЭоЭ. Несколько ведущих мировых экспертов, в том числе такие известные врачи, как Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME, представили подробные обзоры современного состояния исследований ЭоЭ. Диагностическим критерием ЭоЭ было признано наличие более 15 интраэпителиальных эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$. Важно исключить другие заболевания, связанные с эозинофильным воспалением пищевода, такие как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, болезнь Крона с поражением пищевода, ахалазия, эозинофильный гастроэнтерит, системные заболевания соединительной ткани, инфекции пищевода, целиакия, лекарственный эзофагит, гиперэозинофильный синдром, прежде чем можно будет диагностировать ЭоЭ [10]. Соответствующие методы лечения включали диетические подходы, основанные на устранении воздействия пищевых аллергенов, или применение местных кортикостероидов [11].

«Клинические согласованные рекомендации» по лечению пациентов в медицинских учреждениях США и Европы, опубликованные в 2011 г.

В 2010 г. из специалистов Американского колледжа гастроэнтерологии, Американской академии аллергии, астмы и иммунологии и Общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания была создана междисциплинарная группа экспертов. Группа из 33 врачей, имеющих опыт работы в области детской и взрослой аллергологии/иммунологии, гастроэнтерологии и патоморфологии, провела систематический обзор литературы по ЭоЭ (с 2006 г.) с использованием электронных баз данных. На основе обзора литературы и экспертных знаний группы ученых была представлена

информация и рекомендации по каждой из следующих областей ЭоЭ: диагностика, генетика, тестирование на аллергию, терапия и осложнения заболеваний.

Тогда группа экспертов сошлась во мнении, что эозинофильный эзофагит — это хроническое, иммунное, антигенопосредованное воспалительное заболевание пищевода, которое характеризуется выраженной эозинофильной инфильтрацией. Симптомы заболевания схожи с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), однако они не отвечают на антирефлюксную и антацидную терапию. ЭоЭ может считаться нозологической единицей, так как характерный для данной патологии воспалительный процесс не распространяется на другие отделы желудочно-кишечного тракта, в отличие от эозинофильного гастроэнтерита или эозинофильного колита [12].

Эпидемиология ЭоЭ на данный момент все еще находится на стадии изучения. Установлено, что соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 3:1. Говоря о возрасте пациентов, стоит отметить, что болеют эозинофильным эзофагитом люди всех возрастов [13]. У педиатрических пациентов диагностика, основанная на симптомах, затруднена, особенно в более молодом возрасте, когда симптомы неспецифичны. Основным симптомам ЭоЭ сопутствуют различные аллергические реакции, которые могут встречаться с частотой от 28 до 86 % у взрослых и от 42 до 93 % у детей. Так, аллергический ринит, бронхиальная астма и экзема у пациентов с ЭоЭ могут встречаться в 40–75 % случаев [14].

Также были проведены исследования, направленные на выявление потенциальных биомаркеров эозинофильного эзофагита в периферической крови. Тогда были сделаны выводы, что в крови заболевших повышен уровень интерлейкинов 5, 13, 15, 45, 51, 52, IgE, эотаксина-3, фактора роста фибробластов по сравнению с контрольной группой, однако характерных симптомов для этого заболевания в периферической крови выявлено не было [15].

Для данного заболевания была разработана эндоскопическая референтная оценка. Так, при эндоскопическом обследовании видны фиксированные пищеводные кольца, или так называемые гофрированные кольца, множественные продольные борозды, переходные кольца пищевода, или так называемые кошачьи складки, белесые наложения в проксимальном отделе пищевода, а также отек, сужения, высокая травматичность сли-

зистой оболочки. Причем патологические изменения заметны по всей поверхности пищевода. Однако ученые отмечают, что при эндоскопическом исследовании данная картина выявляется не всегда.

«Клиническое руководство ACG (Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация): доказанный подход к диагностике и лечению эозинофилии пищевода и эозинофильного эзофагита (ЕоЭ)», опубликованное в 2013 г.

В 2013 г. опубликовано «Клиническое руководство ACG: доказанный подход к диагностике и лечению эозинофилии пищевода и эозинофильного эзофагита (ЕоЭ)» под редакцией Dellon Evan S, Nirmala Gonsalves, Ikuo Hirano, Glenn T Furuta, Chris A Liacouras, David A Katzka, American College of Gastroenterology. В этом научно обоснованном обзоре приводятся рекомендации, разработанные взрослыми и детскими гастроэнтерологами для оценки и ведения этих пациентов. Подчеркивается новая терминология, в частности понятия эозинофилии пищевода и эозинофилии пищевода, реагирующей на ингибитор протонной помпы, определены как две различные сущности [7].

«Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита» (Москва, 2013)

Данные клинические рекомендации были подготовлены коллективом авторов в составе: академик РАН, профессор Ивашкин В.Т., профессор Баранская Е.К., Кайбышева В.О., профессор Трухманов А.С., профессор Шептулин А.А.

Ученые изучили уже известные генетические аномалии, которые приводят к развитию инфильтрации эозинофилами слизистой оболочки пищевода, начали расшифровку новых генов, ответственных за развитие атопических заболеваний в целом, а также эозинофильного эзофагита в частности.

Было установлено, что развитие эозинофильного эзофагита возникает в связи с мутациями в нескольких новых генах: TSLP; ген, кодирующий эотаксин-3. Выяснилось, что чем выше уровень экспрессии эотаксина-3, тем выраженнее степень воспалительной инфильтрации пищевода. TSLPR расположен в половых хромосомах Xp22.3 и Yp11. С этим и связано преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ. Ген филаггрин (основной генетический предиктор атопического дерматита) был также выделен у лиц с ЭоЭ.

Таким образом, были проведены патогенетические параллели бронхиальной астмы, атопического дерматита, экземы и ЭоЭ.

В целом, иммунный ответ при ЭоЭ характеризуется гиперпродукцией Th2-ассоциированных цитокинов в ответ на воздействие пищевых и воздушных антигенов. ЭоЭ признается одним из проявлений общей атопической реакции организма.

Экспертами было установлено, что значительный вклад в развитие и прогрессирование воспаления слизистой пищевода при ЭоЭ вносит гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Она способствует глубокому проникновению антигенов через поврежденную кислотно-пептическим рефлюктом слизистую пищевода. Кислый рефлюкс повышает степень эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода, именно поэтому значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими признаками ЭоЭ отвечает на антисекреторную терапию клиническим улучшением и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода.

Пациентов, отвечающих на терапию ИПП, рекомендовано исключать из группы больных ЭоЭ. Чтобы определить оптимальную тактику лечения, ученые рекомендуют разделить пациентов на две группы: пациенты с истинным ЭоЭ должны получать терапию кортикостероидами; пациенты с ГЭРБ и эозинофилией пищевода, отвечающие на лечение ИПП, должны продолжать терапию ИПП, считают ученые.

Все вышеперечисленные факторы приводят к развитию выраженного иммунновоспалительного процесса, имеющего хронический характер, медленно прогрессирующее течение с исходом в склероз слизистой и подслизистой слоев стенки пищевода, развитием стриктур пищевода, клинически проявляющихся основным клиническим симптомом эозинофильного эзофагита — дисфагией.

Данная группа ученых разработала эффективную схему диагностики и лечения пациентов с возможным диагнозом: «Эозинофильный эзофагит». В выпущенном ими руководстве рассмотрены стандарты проведения биопсии при подозрении на ЭоЭ. Эксперты установили, что нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ сохраняется примерно в 20–30 % случаев. Поэтому биопсия должна проводиться у пациентов с дисфагией даже в случае отсутствия изменений слизистой оболочки при визуальном осмотре. Для получения корректных гистологических результатов необходимо проводить забор материала из двух частей пищевода: проксимальной и дистальной, причем 100 % чувствительно-

стью обладает исследование не менее 5 биоптатов. Чтобы отличить болезнь от эозинофильного гастроэнтерита, должны быть взяты биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для стандартизации данных морфологического исследования выделены малые (неспецифичные) и большие (специфичные) эндоскопические признаки ЭоЭ. Наличие больших признаков является обязательным для установления диагноза, однако они не патогномоничны для ЭоЭ и не исключают других заболеваний.

Большие признаки:

1. Более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (x400).
2. Эозинофильные микроабсцессы (скопление 4 и более эозинофилов в пределах эпителиального пласта).
3. Поверхностно-расположенные эозинофильные инфильтраты.
4. Дегрануляция эозинофилов.

Малые признаки:

1. Гиперплазия базального слоя эпителия (более 20 % толщины эпителия).
2. Межклеточный отек.
3. Увеличение числа и удлинение сопочков собственной пластинки слизистой оболочки (более 75 % толщины эпителия), склероз собственной пластинки.
4. Увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов и мастоцитов.

Диета должна быть рекомендована всем детям с установленным диагнозом: «Эозинофильный эзофагит». В отношении эффективности и необходимости специальной диеты у взрослых нет единого мнения. Сообщается, что у 37 % взрослых пациентов диета не дает положительного результата. Взрослым пациентам рекомендуется исключить из рациона субъективно плохо переносимые продукты, а также продукты, к которым была определена сенсibilизация по результатам кожных и серологических тестов. Рекомендованы дозы кортикостероидов при ЭоЭ у детей и взрослых.

Утверждалось, что в проводимых исследованиях не было случаев развития гиперэозинофильного синдрома, злокачественных опухолей или предраковых изменений слизистой пищевода. Начавшись в детском или юношеском возрасте, эозинофильный эзофагит приобретает первично хроническое течение, постепенно приводя к развитию стриктур и сужений пищевода, дисфагии, необходимости эндоскопических или даже хирургических вмешательств [1]. Однако целый ряд вопросов, связанных с данным заболеванием (характер течения,

возможность долговременной ремиссии и самоизлечения, длительность терапии кортикостероидами и др.), остаются недостаточно изученными и требуют продолжения исследований.

«Рекомендации по ведению эозинофильного эзофагита в детском возрасте», опубликованные в 2014 г.

В январе 2014 г. изданы «Рекомендации по ведению эозинофильного эзофагита в детском возрасте» под редакцией Papadopoulos A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJP. Авторами была рассмотрена соответствующая литература из поисков PubMed, CINAHL и недавних руководств. При отсутствии доказательной базы рекомендации отражали экспертное мнение авторов. Окончательный консенсус был достигнут в ходе 3 очных заседаний гастроэнтерологического комитета и 1 телеконференции.

Результаты:

Согласно данным рекомендациям, основой лечения являются элиминационная диета (целевая или эмпирическая элиминационная диета, формула на основе аминокислот) и/или принятые внутрь местные кортикостероиды. Системные кортикостероиды должны быть зарезервированы для тяжелых симптомов, требующих быстрого облегчения, или там, где другие методы лечения потерпели неудачу. Расширение пищевода является одним из вариантов лечения у детей с ЭоЭ, которые имеют стеноз пищевода, не реагирующий на медикаментозную терапию [8]. Поддерживающее лечение может потребоваться в случае частых рецидивов, хотя оптимальный режим и длительность лечения должны быть определены [16].

«Клинические рекомендации по ведению эозинофильного эзофагита AGA, 2020»

Институт AGA — «Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация» и совместная целевая группа по аллергологии-иммунологии в мае 2020 г. опубликовали клинические рекомендации по ведению эозинофильного эзофагита.

Руководящая группа включала: Икуо Хирано (председатель), Ингве т. Фальк-Иттер, Мэтью А. Ранк, Нил Х. Столман, Кеннет Ванг, Дэвид Р. Стукус, Мэтью Гринхоут, Раджив Н.Шараф и Эдмонд С. Чан. В состав группы технического обзора вошли: Гленн Фурута, Эван Деллон, Джонатан Спергел, Сима Асесес, Мэтью Гринхоут Ингве Фальк-Иттер, Мэтью А. Ранг и Раджив Шараф.

В последние 25 лет произошел переход от небольших тематических серий и обсервационных исследований к более крупным международным многоцентровым рандо-

мизированным контролируемым испытаниям (РКИ) как медицинской, так и диетической терапии. Рекомендации применимы к краткосрочному лечению ЭоЭ, поскольку нынешняя доказательная база в основном состоит из испытаний продолжительностью от 2 до 16 недель. В рекомендациях использовали подход GRADE (Сис-

стема классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций) — это метод оценки достоверности в доказательствах (также известный как качество доказательств или оценки достоверности результатов) и усиление рекомендаций в сфере здравоохранения. Таблица 1 демонстрирует данный метод оценки достоверности.

Таблица 1 — Оценка рекомендаций AGA, 2020

Система GRADE		
Уровень доказательств	определение	
Высокий	Мы абсолютно уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта	
Умеренный	Мы умеренно уверены в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается	
Низкий	Наша уверенность в оценке эффекта ограничена: истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта	
Очень низкий	У нас очень мало уверенности в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, будет существенно отличаться от оценки эффекта	
Отсутствие доказательств	Имеющихся доказательств недостаточно для определения истинного эффекта	
Оценка рекомендаций AGA		
Сила рекомендаций	Формулировка в гайдлайне	Для клинициста
Сильная	AGA рекомендует	Большинству пациентов необходимо соблюдать эти рекомендации
Условная	AGA предлагает	Индивидуальный подход в лечении пациента по усмотрению врача
Рекомендация отсутствует	AGA не дает рекомендаций	Отсутствие доверия к рекомендации

В рекомендациях использовался формат PICO, который формулирует клинический вопрос путем определения конкретной популяции (P), вмешательства (I), компаратора (C) и результатов (O). Команда экспертов разработала клинически значимые вопросы. Каждый из выбранных вопросов PICO был рассмотрен в этом обзоре с использованием системы оценок GRADE, за исключением двух вопросов PICO, которые были рассмотрены с использованием формата повествовательного обзора.

Вопрос 1. Следует ли применять ингибиторы протонной помпы у пациентов с эозинофилией пищевода?

У пациентов с симптоматической эозинофилией пищевода AGA/JTF предлагает использовать ингибирование протонной помпы при отсутствии лечения (условная рекомендация, очень некачественные доказательства).

После исключения вторичных причин эозинофилии пищевода симптоматическая эозинофилия пищевода теперь рассматривается как синоним ЭоЭ. ИПП (PPI) позиционируются как эффективный, первичный терапевтический вариант для некоторых пациентов с ЭоЭ. Основываясь на их давнем профиле безопасности и простоте введения, пациенты могут предпочесть начать с этой

формы терапии до начала испытаний глюкокортикостероидов или элиминационных диет. Важно отметить, что Европейская и Международная консенсусная рекомендация недавно исключила исследование PPI из диагностических критериев ЭоЭ.

Вопрос 2. Следует ли применять топические глюкокортикостероиды у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF рекомендует использовать местные глюкокортикостероиды при отсутствии лечения (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств). Восемь двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых приняли участие 437 пациентов, в среднем в течение 8 недель сравнивали лечение топическим будесонидом или топическим флутиказоном с плацебо. В 65 % топические глюкокортикостероиды индуцировали гистологическую ремиссию, в отличие от плацебо — 85 % отсутствия гистологической ремиссии. В краткосрочных исследованиях продолжительностью ≤3 месяцев не было выявлено повышенного риска развития побочных эффектов у пациентов, получавших стероиды, по сравнению с плацебо. В настоящее время проводятся долгосрочные исследования, проспективно оценивающие безопасность местного при-

менения глюкокортикостероидов, включая функцию надпочечников и подавление роста у детей. Важно учитывать, что одни и те же ингаляционные стероидные препараты считаются очень безопасными для применения у детей и взрослых с астмой и регулярно используются в первичном лечении этого заболевания. Хотя Американское Управление по контролю за продуктами и лекарствами еще не одобрило никаких лекарств для лечения ЭоЭ, Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило таблетированную формулу будесонида для ЭоЭ в 2018 г.

Вопрос 3. Следует ли применять системные глюкокортикостероиды у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает местные, а не пероральные глюкокортикостероиды (условная рекомендация, доказательства умеренного качества). Было проведено только одно рандомизированное исследование топических и системных глюкокортикостероидов у 80 детей с ЭоЭ. Преднизолон давали в дозе 1 мг/кг два раза в день. Системные осложнения были увеличены на 40 %, включая увеличение веса и появление кушингоидов. Потенциальные преимущества системных глюкокортикостероидов у пациентов с ЭоЭ, рефрактерных к местным глюкокортикостероидам, в настоящее время неизвестны.

Вопрос 4. Следует ли применять элементарную диету у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает использовать элементарную диету вместо какого-либо лечения (условная рекомендация, доказательства умеренного качества). Вызывает озабоченность трудность соблюдения элементарных диет по таким причинам, как вкус, практическая реализация в контексте общих диетических альтернатив и стоимость. Вред включает в себя вмешательство в развитие оральной моторики у детей, социальную изоляцию, созданную ограничениями питания, затраты на элементарную формулу и бремя повторных эндоскопий при постепенном повторном введении пищи. С точки зрения пищевой аллергии может существовать некоторый риск развития *de novo* IgE-опосредованной пищевой аллергии у ранее толерантных пациентов на элиминационных диетах для ЭоЭ, как это было отмечено в единичных случаях при ЭоЭ, а также при атопическом дерматите. В исследованиях для взрослых доля участников, достигших гистологической ремиссии, была ниже, чем в педиатрических исследованиях.

Вопрос 5. Следует ли применять эмпирическую пищевую элиминационную диету у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает использовать эмпирическую элиминационную диету из шести продуктов (условная рекомендация, доказательства низкого качества). В предыдущих рекомендациях AGA использовалась диета с исключением 6 высокоаллергенных продуктов: молока, пшеницы, рыбы и морепродуктов, орехов, яиц, сои. Несколько исследований были пересмотрены с использованием эмпирических элиминационных диет, которые ограничивали количество избегаемых продуктов до 1 (молоко), 2 (молоко, пшеница) или 4 (молоко, пшеница, соя и яйца) [17]. Обязательно при элиминационной диете должны учитываться семейные традиции и приверженность пациентов к лечению.

Вопрос 6. Следует ли использовать алергологическое тестирование для выявления пищевых триггеров у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает основанную на тестировании аллергии элиминационную диету при отсутствии лечения (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Комментарий: из-за потенциальной ограниченной точности имеющихся в настоящее время тестов на аллергию для выявления специфических пищевых триггеров пациенты могут предпочесть альтернативную медицинскую или диетическую терапию исключительно тестовой элиминационной диете [18].

Вопрос 7. Следует ли рекомендовать поддерживающую терапию пациентам с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ в стадии ремиссии после кратковременного применения топических глюкокортикостероидов AGA/JTF предполагает продолжение приема топических глюкокортикостероидов после прекращения лечения (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Ретроспективные исследования, данные плацебо из РКИ и наблюдательные когортные исследования подтверждают вероятную хроническую природу симптомов и гистопатологию ЭоЭ, если она не лечится или лечение прекращается. Спонтанная ремиссия заболевания была зарегистрирована, но встречается редко как в педиатрической, так и в терапевтической практике, с ограниченным описанием в литературных источниках [19]. Кроме того, имеющиеся данные у взрослых, хотя и ретроспективные, продемонстрировали возможность долгосрочного прогрессирования от воспаления до стриктур пищевода у части

пациентов с ЭоЭ без лечения. В настоящее время существует очень мало исследований и, следовательно, очень мало фактических данных для определения того, что представляет собой эффективная поддерживающая терапия при ЭоЭ. До тех пор, пока не будет получено больше данных, дальнейшее использование ИПП, топических глюкокортикостероидов или элиминационных диет является разумным вариантом.

Вопрос 8. Следует ли использовать расширение пищевода у пациентов с ЭоЭ?

У взрослых пациентов с дисфагией из-за стриктуры, связанной с ЭоЭ, AGA/JTF предполагает эндоскопическую дилатацию по сравнению с отсутствием дилатации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Комментарий: расширение пищевода не устраняет воспаление пищевода, связанное с ЭоЭ, а лишь улучшает самочувствие пациентов. Технический обзор не выявил смертности, связанной с дилатацией. Общая частота перфорации составила 0,4 %, а значительное желудочно-кишечное кровотечение — 0,1 % после дилатации. Ретроспективные серии наблюдений выявили необходимость поддерживающей дилатации в среднем каждые 2 года.

Вопрос 9. Следует ли применять антиинтерлейкин-5-терапию у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF рекомендует использовать антиинтерлейкин-5-терапию только в контексте клинического исследования (никаких рекомендаций; пробел в знаниях). Было проведено три РКИ: 2 — с использованием меполизумаба (1 — с участием взрослых и 1 — с участием детей) и 1 — с использованием реслизумаба (дети). Требуются дальнейшие исследования.

Вопрос 10. Следует ли применять антиинтерлейкин-13-терапию у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF рекомендует использовать терапию анти-IL-13 или анти-IL-4 рецептор-α для ЭоЭ только в контексте клинического исследования (никаких рекомендаций; пробел в знаниях). Были проведены исследования нескольких препаратов: QAX576 и дупилумаб (моноклонального антитела против рецептора IL-4-α, ингибирующего сигнализацию как IL-13, так и IL-4). Доказано снижение гистологической и эндоскопической активности IL-13 и IL-4 у пациентов с ЭоЭ. Хотя эти новые предварительные результаты кажутся благоприятными, использование анти-IL-13-терапии в ЭоЭ в настоящее время не рекомендуется для клинического применения вне клинических испытаний.

Вопрос 11. Следует ли применять анти-IgE-терапию у пациентов с ЭоЭ?

Анти-IgE-терапия в настоящее время одобрена для применения у пациентов с умеренной и тяжелой персистирующей атопической астмой и у пациентов с хронической крапивницей, которые рефрактерны к терапии первой линии. Это исследование не продемонстрировало никаких изменений в эозинофилии пищевода или уменьшения симптомов.

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает отказаться от использования анти-IgE-терапии для ЭоЭ (условная рекомендация; очень некачественные доказательства).

Вопросы 12–15. Следует ли применять монтелукаст, кромоны, иммуномодуляторы или анти-ФНО-терапию у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает использовать монтелукаст, кромогликат натрия, иммуномодуляторы и анти-ФНО только в контексте клинического исследования (никаких рекомендаций; пробел в знаниях).

Учитывая немногочисленность исследований и низкое качество доказательной базы, использование монтелукаста, кромогликата натрия, иммуномодуляторов и анти-ФНО-терапии не рекомендуется для клинического применения.

Вопрос 16. Следует ли использовать повторную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) для оценки состояния пациентов с ЭоЭ после изменения курса лечения?

Как правило, улучшение объективных параметров эндоскопии и морфобиопсии было более устойчивым, чем субъективное улучшение самочувствия. Более того, несмотря на гистологическую ремиссию, могли сохраняться клинические симптомы дисфагии. Рекомендуемая частота ЭГДС с биопсией во время клинического наблюдения определяется как пробел в знаниях и может варьироваться в зависимости от тяжести начальной клинической картины. Предположение о том, что уменьшение эозинофилии пищевода предотвратит прогрессирующие последствия ремоделирования заболевания, требует подтверждения в проспективных, долгосрочных исследованиях. Хотя это не является официальной рекомендацией данного руководства, использование повторной ЭГДС с биопсией для оценки активности заболевания после изменения терапии является разумным.

Вопрос 17. Каково ведение пациентов, которые становятся бессимптомными после первоначального лечения ИПП?

Недавно опубликованные европейские и международные консенсусные заявления ис-

ключили исследование ИПП из диагностических критериев ЭоЭ. Основываясь на этом пересмотренном определении ЭоЭ (обновленные международные консенсусные диагностические критерии эозинофильного эзофагита: Материалы конференции «согласие»), использование повторной ЭГДС с биопсией после терапии ИПП будет следовать тому же обоснованию, что и рекомендация 16.

Выводы:

При приеме внутрь топические глюкокортикостероиды были единственной терапией, получившей сильную рекомендацию, данные подтверждали условные рекомендации по ИПП и диетотерапии, а также по расширению пищевода. Активно изучается вопрос об использовании новых, целенаправленных биологических методов лечения ЭоЭ. Общая тема, очевидная как в руководстве, так и в сопутствующем техническом обзоре, включает необходимость единообразных конечных точек в клинических испытаниях для облегчения содержательных сравнений между ними [20].

Включение ЭоЭ в международную классификацию болезней

В 2008 г. ЭоЭ был включен в МКБ-9 наряду с эозинофильным гастритом, гастроэнтеритом, колитом, с присвоением кода «530.13».

При кодировании по МКБ-10 ЭоЭ не имел самостоятельного кода. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10):

K20 Эзофагит

K22.2 Непроходимость пищевода

Стеноз пищевода

Стриктура пищевода

МКБ-11 была представлена на 144-м заседании Исполнительного совета в январе 2019 года и утверждена в рамках 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВАЗ) в мае 2019 г. Классификация вступит в силу с 1 января 2022 г. Эозинофильному эзофагиту присвоен код DA24.1.

Выводы

В последние годы изучение ЭоЭ достигло качественно нового уровня: были проведены и закончены крупные рандомизированные контролируемые исследования, опубликованы результаты систематических обзоров, пересмотрены ключевые пункты этиопатогенеза заболевания. В настоящее время ставится под сомнение связь развития ЭоЭ с конкретными антигенами, тогда как генетически обусловленное нарушение барьерной функции пищевода и предрасположенность к раз-

витию иммунного ответа по пути активации Т-хелперов 2-го типа признаны ключевыми звеньями патогенеза заболевания. Проведение дифференциальной диагностики ЭоЭ с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью считается нецелесообразным, поскольку данное заболевание зачастую служит дополнительным фактором, усугубляющим течение эозинофильного эзофагита. Патогенез эозинофильного эзофагита, а также методы диагностики, лечения и профилактики находятся и сейчас на стадии глубокого изучения и совершенствования. Проблему ЭоЭ следует рассматривать как междисциплинарную, поскольку она предполагает взаимодействие педиатра и/или терапевта, аллерголога, гастроэнтеролога, диетолога, эндоскописта и патоморфолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин ВТ, Баранская ЕК, Трухманов АС, Кайбышева ВО. Эозинофильный эзофагит. Москва, РФ: ООО «АИСПИ РАН»; 2013. 80 с.
2. Кайбышева ВО, Кашин СВ, Михалева ЛМ, Видяева НС, Куваев РО, Галкова ЗВ, Ильчишина ТА, Печникова ВВ, Никонов ЕЛ, Шаповальянц СГ. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная Гастроэнтерология*. 2019; 8(1):58-83.
3. Hannah P. Kim, MD and Evan S. Dellon, An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018; Jun; 14(6): 358-366.
4. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*. 1993;38:109-16.
5. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
6. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128:3-20.
7. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679-92.
8. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, Chong S, Gottrand F, Husby S, Lionetti P, Mearin ML, Ruemmele FM, Schäppi MG, Staiano A, Wilschanski M, Vandenplas Y. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management

- guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:107-18.
9. Кайбышева ВО, Федоров ЕД, Михалева ЛМ, Эрдес СИ, Лохматов ММ, Тертычный АС, Иванова ЕВ, Никонов ЕЛ и др. Основные положения рекомендаций Европейского общества по изучению эозинофильного эзофагита. *Доказательная Гастроэнтерология.* 2018;7(3):65-90.
 10. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1054-59.
 11. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:173-82.
 12. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1066-78.
 13. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB, Rodriguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus.* 2011;24:E11-E15.
 14. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:598-600.
 15. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, Buckmeier BK, Cohen MB, Heubi JE, Putnam PE, Rothenberg ME. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1328-36.
 16. Liacouras CA, Spergel J, Guber LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43(2):219-29.
 17. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, Davis CM, Manuel-Rubio M, Marcus S, Shaykin R, Sulkowski M, Johnson K, Ross JN, Riffle ME, Groetch M, Melin-Aldana H, Schady D, Palac H, Kim KYA, Wershil BK, Collins MH, Chehade M. Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(11):1698-1707 e1697.
 18. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;
 19. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(6):1111-19.
 20. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Falck-Ytter YT. ACG clinical guideline: AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. 2020;158:1776-86.
- REFERENCES**
1. Ivashkin VT, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Kaibysheva VO. Eosinophilic esophagitis. Moscow, RF: OOO AISPI RAN; 2013. 80 p. (In Russ.)
 2. Kaibysheva VO, Kashin SV, Mikhaleva LM, Vidyayeva NS, Kuvaev RO, Galkova ZV, Ilchishina TA, Pechnikova VV, Nikonov EL, Shapovalyants SG. Eosinophilic esophagitis: a modern view of the problem and our own clinical observations. *Evidence-based Gastroenterology.* 2019;8(1):58-83. (In Russ.)
 3. Hannah P. Kim, MD and Evan S. Dellon, An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018; Jun; 14(6): 358-366.
 4. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Digestive Diseases and Sciences.* 1993;38:109-16.
 5. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007;133:1342-63.
 6. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3-20.
 7. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108:679-92.
 8. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, Chong S, Gottrand F, Husby S, Lionetti P, Mearin ML, Ruemmele FM, Schäppi MG, Staiano A, Wilschanski M, Vandenplas Y. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:107-18.
 9. Kaybysheva VO, Fedorov ED, Mikhaleva LM, Erdes SI, Lokhmatov MM, Terptychnyy AS, Ivanova EV, Nikonov EL i dr. Osnovnye polozheniya rekomendatsiy Evropeyskogo obshchestva po izucheniyu eozinofil'nogo ezofagita. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya.* 2018;7(3):65-90. (In Russ.)
 10. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1054-59.
 11. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:173-82.
 12. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1066-78.
 13. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB, Rodriguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus.* 2011;24:E11-E15.
 14. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:598-600.
 15. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, Buckmeier BK, Cohen MB, Heubi JE, Putnam PE, Rothenberg ME. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1328-36.
 16. Liacouras CA, Spergel J, Guber LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43(2):219-29.
 17. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, Davis CM, Manuel-Rubio M, Marcus S, Shaykin R, Sulkowski M, Johnson K, Ross JN, Riffle ME, Groetch M, Melin-Aldana H, Schady D, Palac H, Kim KYA, Wershil BK, Collins MH, Chehade M. Efficacy of a 4-food elimination diet

- for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1698–1707 e1697.
18. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2–4–6 Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017.
19. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1111–19.
20. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Falck-Ytter YT. ACG clinical guideline: AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. 2020;58:1776–86.

Поступила 20.10.2020

Received 20.10.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Чеченкова Елена Валерьевна — ассистент кафедры педиатрии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: lenaj@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

Саванович Ирина Ивановна — к.м.н., доцент, заведующий 2-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-9843-7347>

Автор, ответственный за переписку:

Чеченкова Елена Валерьевна — e-mail: lenaj@mail.ru

Information about authors:

Elena V. Chechenkova — Assistant Lecturer at the Department of Pediatrics of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: lenaj@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

Irina I. Savanovich — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of the Second Department of Childhood Diseases of the EI «Belarusian State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0001-9843-7347>

Corresponding author:

Elena V. Chechenkova — e-mail: lenaj@mail.ru

Филогенетические особенности папилломавирусов и их значение в диагностике папилломавирусной инфекции

© Е. С. Корсак, Е. В. Воропаев

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

РЕЗЮМЕ

Вирусы, принадлежащие к семейству *Papillomaviridae*, были выделены от млекопитающих, птиц и рептилий. Анализ геномной последовательности более чем 240 различных типов папилломавирусов позволил лучше понять их эволюционную историю. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что на филогенетическое дерево папилломавирусов повлияло множество различных эволюционных механизмов. На протяжении более 400 миллионов лет папилломавирусы занимают различные экологические ниши. Посленишевой сортировки следовали обширные периоды коэволюции с хозяином. Адаптация к различным тканям хозяев, а также изменяющимся условиям среды объясняют некоторые свойства представителей семейства *Papillomaviridae*, одним из которых является вирус папилломы человека (ВПЧ), имеющий важное клиническое значение. Изучение движущих механизмов эволюции поможет изменить представление о вирулентности ВПЧ, характере его распространения, эпидемиологии, а также патогенезе и течении онкологических заболеваний, им вызванных. В данном обзоре освещены моменты эволюционной истории папилломавирусов, ставшие предпосылкой для формирования онкогенных свойств некоторых типов ВПЧ.

Ключевые слова: эволюция папилломавирусов, филогенез, геном ВПЧ, коэволюция, онкогенные свойства.

Вклад авторов: Корсак Е.С., Воропаев Е.В.: редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: не предусмотрено.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Корсак ЕС, Воропаев ЕВ. Филогенетические особенности папилломавирусов и их значение в диагностике папилломавирусной инфекции. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:23–28

Phylogenetic features of papillomaviruses and their significance in the diagnosis of papillomavirus infection

© Katsiaryna S. Korsak, Evgenii V. Voropaev

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Viruses belonging to the *Papillomaviridae* family have been isolated from mammals, birds and reptiles. The analysis of the genome structure of more than 240 different types of papillomaviruses has made it possible to better understand their evolutionary path. The existing data indicate that many diverse evolutionary mechanisms have influenced their phylogenetic tree. For more than 400 million years, papillomaviruses have occupied various ecological niches. Niche sorting was followed by extensive periods of host-parasite co-evolution. Adaptation to different host tissues, as well as to changing environmental conditions can explain some features of the members of the *Papillomaviridae* family, one of which is human papillomavirus (HPV), having an important clinical significance. The study of the driving mechanisms of the evolution will help to change the notions about HPV virulence, character of its spread, epidemiology, as well as the pathogenesis and the course of oncologic diseases caused by it. This review highlights some moments of the evolutionary history of papillomaviruses which created a background for the development of oncogenic features of certain HPV types.

Key words: evolution of papillomaviruses, phylogenesis, HPV genome, co-evolution, oncogenic features.

Author contributions: Korsak K.S., Voropaev E.V.: editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship

FOR CITATION:

Korsak KS, Voropaev EV. Phylogenetic features of papillomaviruses and their significance in the diagnosis of papillomavirus infection. *Health and ecology Issues*. 2020;4:23–28. (in Russ.)

Почти столетие прошло с момента открытия папилломавирусов. Несколько десятков лет исследований дали богатую информацию об их молекулярной биологии и эволюции, однако происхождение до сих пор остается загадкой. Папилломавирусы (ПВ) особенно хорошо изучены у людей в связи с их канцерогенным потенциалом [1]. Вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) представляют серьезную проблему для общественного здравоохранения, поскольку они ответственны практически за все случаи рака шейки матки (более 99 %), большинство случаев рака анального канала (88 %), а также за часть случаев рака влагалища (78 %), полового члена (51 %), ротоглотки (13–60 %, в зависимости от географического региона) и вульвы (15–48 %, в зависимости от возраста) [2]. Впервые папилломавирус был обнаружен у кролика (SV1), став первым описанным ДНК-вирусом опухоли. ПВ заражают большинство видов млекопитающих (как наземных, так и морских), несколько видов птиц, рептилий и рыб [2]. Последовательности ПВ можно найти в различных базах данных нуклеотидов: в ENA (European Nucleotide Archive) имеется ~ 25.000 последовательностей, а в NCBI (National Center for Biotechnology Information) — 25.189 последовательностей с таксономическим ограничением *Papillomaviridae* [1, 4, 5].

ПВ демонстрируют большое генотипическое разнообразие и широкий диапазон фенотипической презентации инфекции. В зависимости от предпочтительного тропизма к тканям большинство ВПЧ объединены в три основных группы: альфа-, бета- и гамма-папилломавирусы. Альфа-папилломавирусы поражают кератиноциты кожи и слизистых оболочек, проявляются в виде доброкачественных новообразований, а также способны индуцировать канцерогенез. Бета-папилломавирусы являются этиологическим агентом кожных инфекций, которые, в основном, латентны в общей популяции; однако у пациентов с иммунодефицитом они могут вызывать бородавчатую эпидермодисплазию. Представители рода гамма-папилломавирусов проявляются, в основном, как комменсальные инфекции кожи. Большинство бета- и гамма-папилломавирусов выделяют из кожи, однако последние данные свидетельствуют о высокой распространенности этих типов вируса в полости рта [7].

По результатам филогенетического анализа, общий предок ПВ датирован 424 миллионами лет назад. Анемниоты уже были

инфицированы предковыми ПВ в палеозое, а точнее, в силурийский период — время, когда появились костистые рыбы. Период между последним общим предком амниот и последним общим предком млекопитающих соответствует эволюции основных черт и структур кожи, характерных для млекопитающих: волосы, потовые, сальные и молочные железы. Предположительно, модификации кожной среды прото-млекопитающих повышают доступность новых клеточных мишеней для ПВ, так что адаптация к этим новым нишам приводит к формированию новых типов ПВ и изменению их свойств. Вторая волна трансформации ПВ млекопитающих началась около 120 миллионов лет назад. Этот период совпадает с появлением и распространением плацентарных млекопитающих. Адаптация к ним неизбежно породила многообразие видов ПВ, наблюдаемых сегодня [6].

Геном ВПЧ представлен двунитчатой ДНК, кодирующей область URR («Upstream Regulatory Region»), ранние гены («Early» — ранний) содержат белки E1, E2, E4, E5, E6, E7, поздние гены («Late» — поздний) — белки L1, L2. Область URR содержит участки связывания факторов транскрипции и контролирует экспрессию генов. Основные белки (E1, E2, L1 и L2), наиболее консервативные, непосредственно участвуют в репликации (E1 и E2) и сборке вируса (L1 и L2). Вспомогательные белки (E4, E5, E6, E7) демонстрируют вариабельность по времени экспрессии и функциональным характеристикам. Белки E5, E6, E7 запускают механизм канцерогенеза. Белок E5 участвует в уклонении от иммунного ответа, а также индуцирует пролиферацию клеток. Белки E6 и E7 наделяют вирус онкогенным потенциалом, оказывая влияние на белки-супрессоры опухоли: E6 способен вызывать деградацию p53; E7 подавляет белок ретинобластомы [8, 9, 7, 3]. Однако в описанной закономерности есть белые пятна. Несмотря на то, что деградация p53 вследствие воздействия E6 является одним из признаков онкогенного потенциала вируса, связь между молекулярным механизмом и фенотипом инфекции остается неясной: во-первых, белки E6 неонкогенных ВПЧ (особенно ВПЧ71) также могут индуцировать деградацию p53; во-вторых, существуют редкие случаи злокачественных новообразований, связанных с неонкогенными ВПЧ, белки E6 которых не разрушают p53. После точной количественной оценки деградации p53, связанной с активностью E6, выявляется более сложная

картина. На сегодняшний день онкогенный потенциал ВПЧ при раке шейки матки необходимо оценивать шире, нежели только через механизм деградации p53, опосредованной активностью E6. Убедительными примерами являются ВПЧ16 и ВПЧ18, обладающие наибольшим онкогенным потенциалом, чьи белки E6 не особенно эффективны в отношении деградации p53. Для сравнения: белок E6 ВПЧ58 требует в 17 раз меньше концентрации для достижения того же эффекта разложения p53, что и E6 близкородственного ВПЧ16, а E6 ВПЧ59 требует в 53 раза меньшей концентрации для достижения такого же эффекта деградации p53, как E6 родственного ему ВПЧ18 [3, 7].

Данные филогенетических исследований свидетельствуют о том, что геном предкового ПВ содержал E1, E2, L1, L2. Возраст общего предка, содержащего E6 и E7, насчитывает не менее 184 миллионов лет [3]. Филогенез области ранних генов коррелирует с онкогенностью: эволюционно канцерогенность сформировалась у недавнего общего предка. Взаимодействие со средой хозяина является основной движущей силой эволюции белков E5, E6 и E7: наличие дополнительных, более податливых белков обеспечивает вирусу явное эволюционное преимущество перед остальными. Также стоит отметить, что ВПЧ, передающиеся половым путем, демонстрируют сильную корреляцию между эпидемиологической классификацией и эволюцией их онкогенных белков [7].

Помимо людей, случаи рака, связанного с ПВ, редки: рак полового члена у жеребцов (Ecab PV2), базосквамозная карцинома у египетских плодовых летучих мышей (Raeg PV1), носогубная опухоль у свиней (Rrup PV1). Вирус папилломы крупного рогатого скота (BPV) вызывает, в основном, доброкачественные опухоли кожного или слизистого эпителия крупного рогатого скота, однако в случае смены хозяина BPV1 и BPV2 на лошадей проявляется его онкогенный потенциал (у лошадей BPV1 может вызывать злокачественные фибробластные опухоли (саркомы)). BPV1 также обнаруживается в коже и крови здоровых лошадей. Предполагается также, что существуют адаптированные для лошадей штаммы BPV1 [10, 3, 2, 11].

Традиционное определение коэволюции гласит, что паразиты близкородственных видов хозяев должны быть тесно связаны между собой и группироваться вместе в филогенетическом дереве паразитов.

Кроме того, даты, связанные с дивергенцией паразитов, должны совпадать с расхождением видов хозяев. В более поздней версии теории коэволюции утверждается, что эволюция паразитов следует за эволюцией ресурсов хозяина, а не за эволюцией самих видов хозяев. После адаптации к нише ПВ эволюционировал вместе со своими хозяевами. На строение филогенетического дерева ПВ повлияло множество различных эволюционных механизмов. ПВ имеют медленную скорость эволюции, что позволяет предположить, что генетический дрейф (случайные изменения частот аллелей и генотипов, происходящие в небольшой полиморфной популяции при смене поколений), в основном, отвечает за вирусное разнообразие. Папилломавирусы вызывают у своих хозяев, в основном, доброкачественные инфекции. Кроме того, папилломавирусы ограничены хозяином и вызывают abortивные инфекции у видов, которые ими не являются. Ключевой вопрос заключается в том, дает ли событие рекомбинации между двумя родственными вирусами новому вирусу преимущество перед вирусами-донорами. В процессе совместной эволюции каждый отдельный тип вируса папилломы оптимизировал свой арсенал, чтобы успешно инфицировать определенную нишу на своем хозяине в течение миллионов лет [10].

Географические барьеры могут изолировать патогены, способствуя возникновению новых видов, побуждая вирус адаптироваться к доступным хозяевам, стимулируя взаимную адаптацию (коэволюцию). Новые линии обладают различной вирулентностью в зависимости от вида хозяина. Например, находясь в исходных хозяевах, патогены могут быть, в первую очередь, авирулентными, либо вирулентными только в определенных условиях (иммуносупрессия). И наоборот, неблагоприятные проявления могут появиться у новых хозяев [12].

Наиболее вероятным происхождением общего предка проанализированных линий является Европа, за которой следуют Северная Америка и Африка, откуда дикие папилломавирусы (ДПВ) постепенно расходятся до нынешних линий. Данные о бессимптомных инфекциях, в основном, обнаружены на Европейском континенте. Распространенность ДПВ преимущественно отмечена в северном полушарии. Пространственный анализ природы ДПВ показывает, что инфицирование ДПВ рептилий обычно наблюдается при определенных условиях окружающей среды и ареал рас-

пространения ДПВ значительно меньше ареала рептилий-хозяев [14]. В то время как ареал распространения ДПВ птиц и млекопитающих заметно меньше ареала распространения своих хозяев. Это говорит о способности некоторых ДПВ покрывать почти все распределение хозяев, создавать возможность заражения ДПВ новых видов, занимая все новые территории и приспосабливаясь к условиям окружающей среды. ДПВ присутствуют в водных и наземных экосистемах, а также на всех континентах, включая районы Антарктики. Диверсификация хозяев, наряду с одомашниванием и продолжающейся глобализацией хозяев ПВ, может объяснить сходство геномов (с предковыми), собранных на разных частях земного шара. ДПВ может инфицировать широкий спектр видов, включая морских и наземных млекопитающих, птиц и рептилий на разных континентах и в условиях впечатляющих экологических градиентов [13]. Несколько ДПВ могут одновременно инфицировать одного хозяина, а также одна линия ДПВ может распространяться на разных хозяев, что способствует образованию новых линий вируса и успешному закреплению вируса в новом хозяине, как в случае передачи ПВ (BPV1) от крупного рогатого скота к лошадям. Такие события нередко остаются незамеченными, однако сочетание потенциальных хозяев (люди, дикие животные и домашний скот) и подходящих условий окружающей среды могут спровоцировать появление новых патогенов [17, 15].

Низкие темпы эволюции предполагают, что мутации фиксируются в геноме папилломавируса с очень низкой скоростью. ПВ находятся под сильным давлением очищающей селекции, что еще больше ограничивает фиксацию новых мутаций в вирусном геноме. Альфа-папилломавирусы отделились от своего последнего общего предка около 75 миллионов лет назад. Это предполагает, что предок *Alphapapillomavirus* мог существовать до расхождения линии приматов (задолго до появления *Homo sapiens*). Фактически, ПВ, заражающие нечеловеческих приматов, переплетаются со специфическими для человека типами, что дает поддержку роли козволюции. Большинство генов вируса папилломы подвергаются сильному очищающему отбору, тем самым ограничивая изменения в кодируемых белках. Анализ ВПЧ16 показал, что только семь кодонов находятся в процессе диверсификации. Вполне вероятно, что из-за своей ключевой роли на протяжении жиз-

ненного цикла вируса E1, E2, L2 и L1 не переносят мутации. Кроме того, использование редких tРНК ограничивает скорость для оптимальной трансляции белков. Предположительно, папилломавирусы эволюционировали, чтобы использовать редкие кодоны, ограничивая экспрессию вирусных белков, сводят к минимуму обнаружение иммунной системой. Когда происходит нуклеотидная мутация, «устойчивые кодоны» кодируют аминокислоты со схожими свойствами. В то время как человеческие гены почти исключительно используют «надежные кодоны», почти все кодоны ПВ смещены в сторону «рискованных кодонов». Это может частично объяснить исключительно низкую частоту мутаций ПВ. Использование «рискованных кодонов» подразумевает, что большинство мутаций окажется пагубным для вируса и, следовательно, не будут зафиксированы в вирусном геноме. Использование «рискованных кодонов» может минимизировать эффекты мутаций, которые могут изменить баланс между вирусом и хозяином, достигнутый за миллионы лет эволюции. Этиологическая связь между персистирующей инфекцией, вызванной конкретными онкогенными типами вируса папилломы, и предраковыми поражениями шейки матки хорошо известна. Поскольку клеточная трансформация сигнализирует об окончании продуктивной вирусной инфекции, папилломавирусы явно не эволюционировали, чтобы вызывать рак. Следовательно, комбинация вирусных фенотипов, необходимых для жизненного цикла вируса, создают клеточную среду, подверженную риску злокачественного прогрессирования. Филогенетический анализ ранних генов объединяет все типы онкогенных ПВ в одну группу. Однако не все вирусы папилломы в этой группе на самом деле являются онкогенными. Кроме того, существует четкий спектр онкогенного риска среди канцерогенных типов высокого риска. Пытаясь понять различия в онкогенном потенциале, исследователи традиционно сравнивали вирусные фенотипы между прототипами высокого и низкого риска (HPV16/HPV18 против HPV6/HPV11). Однако эти вирусы поражают разные анатомические ниши на теле человека и разделены примерно 30 миллионами лет эволюционных изменений [10]. Филогенетическое разнообразие ПВ, являющееся отображением их эволюционных изменений, способствовало выделению отдельной группы ПВ, обладающих канцерогенным потенциалом, что привело к возникновению связанных с

ними онкологических заболеваний у животных и человека [16].

Понимание эволюционных механизмов позволит усовершенствовать методы выявления ВПЧ. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции основаны на выделении ДНК как отдельных ПВ, так и филогенетических групп папилломавирусов высокого и низкого канцерогенного риска. Кроме того, существуют тесты, позволяющие провести количественную оценку вирусной нагрузки, что актуально при контроле лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Puustusmaa M, Kirsip H, Gaston K, Abroi A. The Enigmatic Origin of Papillomavirus Protein Domains. *Viruses*. 2017;9(9):240. <https://doi.org/10.3390/v9090240>
2. Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res*. 2017;45:D499-506. doi: 10.1093/nar/gkw879
3. Willemsen A, Bravo IG. Origin and evolution of papillomavirus (onco)genes and genomes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2019;374(1773):20180303. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0303>
4. Van Doorslaer K, McBride AA. Molecular archeological evidence in support of the repeated loss of a papillomavirus gene. *Scientific Reports*. 2016; 6(1):33028. <https://doi.org/10.1038/srep33028>
5. Pimenoff VN, de Oliveira CM, Bravo IG. Transmission between Archaic and Modern Human Ancestors during the Evolution of the Oncogenic Human Papillomavirus. *Mol Biol Evol*. 2017;34(1):4-19. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw214>
6. Suarez I, Trave G. 2018 Structural insights in multifunctional papillomavirus oncoproteins. *Viruses*. 2018;10(1):37. doi: 10.3390/v10010037
7. Van Doorslaer K, Burk RD. Evolution of Human Papillomavirus Carcinogenicity. *Adv Virus Res*. 2010;77:41-62. doi: 10.1016/B978-0-12-385034-8.00002-8
8. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16086. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>
9. Bravo IG, Féllez-Sánchez M. Papillomaviruses Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. ;2015(1):32-51. <https://doi.org/10.1093/emph/eov003>
10. Van Doorslaer K. Evolution of the Papillomaviridae. *Virology*. 2013;445(1):11-20. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.012>
11. Sykora S, Brandt S. Papillomavirus infection and squamous cell carcinoma in horses. *Vet J*. 2017 May 31;223:48-54. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.05.007
12. Hayman DTS, Fooks AR, Marston DA, Garcia-R JC. The Global Phylogeography of Lyssaviruses – Challenging the «Out of Africa» Hypothesis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(12):e0005266. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005266>
13. Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrel C, Ross N, Bogich TL, Daszak P. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature*. 2017;546(7660):646-50. <https://doi.org/10.1038/nature22975>
14. Scheele BC, Pasmans F, Skerratt LF, Berger L, Martel A, Beukema W et al. Amphibian fungal panzootic causes catastrophic and ongoing loss of biodiversity. *Science*. 2019;363(6434):1459-63. doi: 10.1126/science.aav0379
15. Johnson EE, Escobar LE, Zambrana-Torrel C. An ecological framework for modeling the geography of disease transmission. *Trends Ecol Evol*. 2019;34:655-68. doi: 10.1016/j.tree.2019.03.004
16. Wu Z, Lu L, Du J, Yang L, Ren X, Liu B et al. Comparative analysis of rodent and small mammal viromes to better understand the wildlife origin of emerging infectious diseases. *Microbiome*. 2018;6. doi: 10.1186/s40168-018-0554-9
17. Frias-De-Diego A, Jara M, Escobar LE. Papillomavirus in Wildlife. *Front Ecol Evol*. 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00406>

REFERENCES

1. Puustusmaa M, Kirsip H, Gaston K, Abroi A. The Enigmatic Origin of Papillomavirus Protein Domains. *Viruses*. 2017;9(9):240. <https://doi.org/10.3390/v9090240>
2. Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res*. 2017;45:D499-506. doi: 10.1093/nar/gkw879
3. Willemsen A, Bravo IG. Origin and evolution of papillomavirus (onco)genes and genomes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2019;374(1773):20180303. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0303>
4. Van Doorslaer K, McBride AA. Molecular archeological evidence in support of the repeated loss of a papillomavirus gene. *Scientific Reports*. 2016;6(1):33028. <https://doi.org/10.1038/srep33028>
5. Pimenoff VN, de Oliveira CM, Bravo IG. Transmission between Archaic and Modern Human Ancestors during the Evolution of the Oncogenic Human Papillomavirus. *Mol Biol Evol*. 2017;34(1):4-19. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw214>
6. Suarez I, Trave G. 2018 Structural insights in multifunctional papillomavirus oncoproteins. *Viruses*. 2018;10(1):37. doi:10.3390/v10010037
7. Van Doorslaer K, Burk RD. Evolution of Human Papillomavirus Carcinogenicity. *Adv Virus Res*. 2010;77:41-62. doi: 10.1016/B978-0-12-385034-8.00002-8
8. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16086. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>
9. Bravo IG, Féllez-Sánchez M. Papillomaviruses Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. 2015(1):32-51. <https://doi.org/10.1093/emph/eov003>
10. Van Doorslaer K. Evolution of the Papillomaviridae. *Virology*. 2013;445(1):11-20. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.012>
11. Sykora S, Brandt S. 2017 Papillomavirus infection and squamous cell carcinoma in horses. *Vet J*. 2017 May 31;223:48-54. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.05.007
12. Hayman DTS, Fooks AR, Marston DA, Garcia-R JC. The Global Phylogeography of Lyssaviruses – Challenging the «Out of Africa» Hypothesis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(12):e0005266. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005266>
13. Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrel C, Ross N, Bogich TL, Daszak P. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature*. 2017;546(7660):646-50. <https://doi.org/10.1038/nature22975>

14. Scheele BC, Pasmans F, Skerratt LF, Berger L, Martel A, Beukema W et al. Amphibian fungal panzootic causes catastrophic and ongoing loss of biodiversity. *Science*. 2019;363(6434):1459-63. doi: 10.1126/science.aav0379
15. Johnson EE, Escobar LE, Zambrana-Torrel C. An ecological framework for modeling the geography of disease transmission. *Trends Ecol. Evol.* 2019;34:655-68. doi: 10.1016/j.tree.2019.03.004
16. Wu Z, Lu L, Du J, Yang L, Ren X, Liu B et al. Comparative analysis of rodent and small mammal viromes to better understand the wildlife origin of emerging infectious diseases. *Microbiome*. 2018;6. doi: 10.1186/s40168-018-0554-9
17. Frias-De-Diego A, Jara M, Escobar LE. Papilloma-virus in Wildlife. *Front Ecol Evol*. 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00406>

Поступила 25.11.2020

Received 25.11.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Корсак Екатерина Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: Casia28@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3461-3246>

Воропаев Евгений Викторович — к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: evoropaev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

Автор, ответственный за переписку:

Корсак Екатерина Сергеевна — e-mail: casia28@mail.ru

Information about authors:

Katsiaryna S. Korsak — Assistant Lecturer at the Department of Infectious Diseases of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: Casia28@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3461-3246>

Evgenii V. Voropaev — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Vice-rector for scientific work of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: evoropaev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

Corresponding author:

Katsiaryna S. Korsak — e-mail: Casia28@mail.ru

Исследование кластерных повреждений ДНК в печени при остром токсическом поражении

© А. Г. Скуратов, А. С. Шафорост, А. А. Зятыков, А. Н. Лызикив, О. В. Осипкина, Е. В. Воропаев

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести апробацию и оптимизацию метода определения кластерных повреждений ДНК с оценкой количественных характеристик изменений в печени на экспериментальной модели острого токсического гепатита.

Материал и методы. В работе использовали лабораторных мышей линии C57Bl/6 в возрасте 10 недель. Острое токсическое повреждение печени индуцировали путем однократного внутрибрюшинного введения 30 % раствора CCl₄ в оливковом масле. Вывод из эксперимента проводили через 72 часа, резецировали фрагмент печени для определения кластерных повреждений ДНК.

Результаты. Предложены параметры электрофореза, которые являются наиболее оптимальными для получения первичных данных для последующего расчета количества кластерных повреждений ДНК. Количество кластеров в образцах ДНК животных контрольной группы статистически значимо меньше, чем в экспериментальной группе, и составляет 54,80 [37,65; 59,24] и 76,82 [60,95; 92,41] APE1-кластеров на миллион п.о. соответственно.

Заключение. Проведена успешная апробация и оптимизация метода OCDL для определения кластерных повреждений в ДНК печени. Показано увеличение количества APE1-кластеров и двухнитевых разрывов в ДНК лабораторных мышей линии C57Bl на фоне индуцированного острого токсического гепатита, что свидетельствует о значительных нарушениях целостности ДНК и повышении риска развития прогрессирующих заболеваний печени при ее токсическом поражении.

Ключевые слова: острый токсический гепатит, кластерные повреждения ДНК.

Вклад авторов: Скуратов А.Г., Шафорост А.С., Зятыков А.А., Лызикив А.Н., Осипкина О.В., Воропаев Е.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: ПНИ «Фундаментальные и прикладные науки — медицине», 2016–2020 гг.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Скуратов АГ, Шафорост АС, Зятыков АА, Лызикив АН, Осипкина ОВ, Воропаев ЕВ. Исследование кластерных повреждений ДНК в печени при остром токсическом поражении. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4: 29–37.

Study of clustered DNA lesions in the liver in acute toxic injury

© ALEXANDER G. SKURATOV, ALEXANDER S. SHAFOROST, ALEXEY A. ZYATSKOV, ANATOLY N. LYZIKOV, OLGA V. OSIPKINA, EVGENII V. VOROPAEV

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to test and optimize a method for detecting clustered DNA lesions with an assessment of the quantitative characteristics of hepatic changes using an experimental model of acute toxic hepatitis.

Material and methods: Laboratory C57Bl/6 mice at the age of 10 weeks were used for the study. Acute toxic liver injury was induced by means of a single intraperitoneal injection of 30 % CCl₄ solution in olive oil. The withdrawal of the animals from the experiment was made after 72 hours. For the detection of clustered DNA lesions, a liver fragment was resected.

Results. The electrophoretic parameters which are the most optimal for obtaining primary data for the subsequent calculation of the number of clustered DNA lesions have been proposed. The number of clusters in the DNA samples from the animals of the control group is significantly lower than in the experimental group and amounts to 54.80 [37.65; 59.24] and 76.82 [60.95; 92.41] APE1 clusters per million bp., respectively.

Conclusion. Successful testing and optimization of the OCDL method for the detection of clustered lesions in liver DNA have been performed. The study has shown an increase in the number of APE1 clusters and double-strand breaks in the DNA of the C57Bl laboratory mice with induced acute toxic hepatitis, which indicates significant derangement of DNA integrity and a high risk of developing progressive liver diseases in its toxic damage.

Key words: acute toxic hepatitis, clustered DNA lesions.

Author contributions: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: State program of scientific research «Basic and applied sciences for medicine» 2016–2020.

FOR CITATION:

Skuratov AG, Shaforost AS, Zyatskov AA, Lyzikov AN, Osipkina OV, Voropaev EV. Study of clustered DNA lesions in the liver in acute toxic injury. *Health and ecology Issues*. 2020;4:29–37. (in Russ.)

Введение

Лечение пациентов с необратимыми поражениями печени, которые развиваются в результате персистирующей вирусной инфекции, хронической алкогольной или медикаментозной интоксикации, острых отравлений и прочих причин, остается актуальной проблемой современной медицины. По данным ВОЗ за 2017 г., в мире только пациентов с хронической формой гепатита В и С проживает около 325 миллионов [1]. Основным методом лечения необратимых стадий этих прогрессирующих заболеваний является трансплантация печени, доступ к которой ограничен из-за недостатка донорских органов [2].

В то же время многие заболевания печени зачастую не требуют срочной трансплантации, так как степень поражения органа позволяет рассчитывать на его регенерацию и восстановление функции при корректном лечении. В частности, при остром токсическом поражении печени происходит нарушение нормального функционирования органа, что проявляется в виде баллонной или жировой дистрофии, центролобулярного некроза гепатоцитов, а также изменений в соединительной ткани в виде неспецифического реактивного гепатита [3]. В этих случаях для принятия оптимального решения необходимо иметь информацию о характере повреждения печени и ее регенерационном потенциале. Механизмы компенсации функций печени при ее повреждении реализуются при участии в той или иной форме ДНК. Именно поэтому исследование ее организации, структуры и целостности используется для изучения процессов репарации печени.

Одной из наиболее простых техник является морфометрический анализ гепатоцитов: проводится определение размера клетки, размера и площади ядра, доли двухядерных форм и др. [4, 5]. Высокой информативностью обладает метод ДНК-комет, который позволяет оценить степень фрагментации генетического материала после действия гетоксических факторов. По данным Кропотова А.В., 5-кратное ежедневное подкожное введение 0,4 мл 50 %

раствора тетрахлорметана в оливковом масле вызывает увеличение доли ДНК в хвосте комет с $26,2 \pm 11,3$ % до $74,8 \pm 16,7$ % по сравнению с животными контрольной группы, которым вводили оливковое масло (без тетрахлорметана) [6]. Перечисленные методы позволяют получить информацию о количестве повреждений без уточнений их вида. В частности, с помощью метода ДНК-комет в зависимости от его модификации возможно определить число одно- или двухнитевых повреждений.

Как правило, необходимость разработки новых методов исследования опосредована недостаточной информативностью существующих методик. Основой для их создания является появление новой парадигмы, объясняющей ранее известные научные данные о природе появления повреждений генетического материала и выдвигающей новые гипотезы о механизмах их формирования. Вышеперечисленные подходы к определению повреждений ДНК базировались на предположении о том, что генотоксический агент образует только одно повреждение в одном месте.

На смену этому утверждению пришла концепция формирования комплекса повреждений. Впервые эта идея была предложена Джоном Вордом в 1981 г. Он ввел понятие «локального множественно поврежденного участка» (locally multiply damaged site — LMDS) [7]. По его мнению, помимо повреждений ДНК при прямом действии повреждающего фактора образуются дополнительные за счет того, что при его взаимодействии с клеточной средой в очень малом объеме создается высокая концентрация свободных радикалов. В настоящее время для определения всего комплекса повреждений, возникающих при действии генотоксического фактора, применяют термин «Oxidative induced clustered DNA lesions (OCDL)» — окислительно индуцированные кластерные повреждения ДНК. В рамках данной концепции используются следующие термины:

— одиночные повреждения ДНК — отдельные участки с измененной структурой ДНК (одиночные разрывы, окисленные

основания, нуклеотиды с утеранным основанием);

— кластерные повреждения — 2 и более одиночных повреждений, расположенных на противоположных цепях ДНК на участке длиной 1–10 пар оснований (п.о.) [8]. Примером кластерного повреждения может быть двухнитевой разрыв, комплекс из одностаничного разрыва и окисленного основания или окисленного основания и нуклеотида с утраченным основанием.

Кластерные повреждения образуются при действии малых доз ионизирующего излучения, воздействии препаратов-радиомиметиков, химических агентов и, в меньшей степени, в результате протекания метаболических процессов [9].

Для определения кластерных повреждений используют подход, позволяющий идентифицировать различные их виды с помощью обработки ферментами, которые участвуют в процессе репарации ДНК — эксцизионной репарации оснований или эксцизионной репарации нуклеотидов. Для выявления кластерных повреждений используют ферменты, выделенные из микроорганизмов (*E. coli*) или тканей человека.

На рисунке 1 схематически показаны различные виды повреждений ДНК, принцип работы ферментов, участвующих в репарации повреждений, а также результат электрофоретического разделения проб интактной и облученной ДНК с/без обработки ферментом [10].

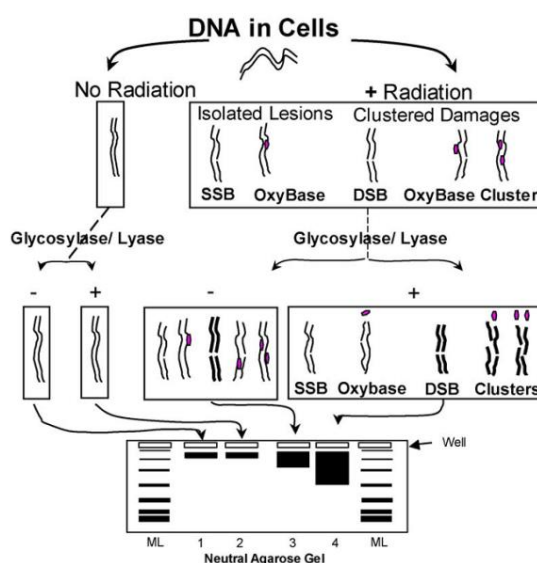


Рисунок 1 — Определение кластерных повреждений при помощи ферментов, обладающих гликозилазной/лиазной активностью, и электрофореза в агарозном геле (по Sutherland B. M. et al., 2003), где SSB — одностаничный разрыв; DSB — двухнитевой разрыв; ML — молекулярный стандарт веса ДНК

Вследствие отсутствия повреждений в образцах интактной ДНК обработка ферментом не приводит к увеличению фрагментации ДНК. При облучении ДНК (проба № 3) возникают двухнитевые разрывы, что на электрофореграмме отражается в увеличении размера бенда за счет увеличения числа фрагментов ДНК и уменьшения их размера. После ферментативной обработки образца облученной ДНК (№4) количество фрагментов увеличивается по сравнению с пробой №3 за счет образования двухнитевых разрывов в местах кластерных повреждений [10].

Электрофореграмма позволяет получить лишь качественную оценку целостности ДНК. Для количественного подсчета повреждений ДНК используется метод NALA (от англ. Number Average Length Analysis — ана-

лиз количества и средней длины фрагментов). Данный метод основан на подходе по определению средней длины молекул в популяции полимеров, который был адаптирован для биополимеров J.C. Sutherland [10].

Для экспериментальной и клинической медицины определение количества кластерных повреждений у экспериментальных животных и пациентов с различной патологией печени является важным шагом в понимании механизмов патогенеза и поиска новых концепций в лечении.

Цель исследования

Провести апробацию и оптимизацию метода определения кластерных повреждений ДНК с оценкой количественных характеристик изменений в печени на

экспериментальной модели острого токсического гепатита.

Материал и методы

Моделирование острого токсического гепатита

Для эксперимента использовали лабораторных мышей линии C57Bl/6 в возрасте 10 недель. Животных содержали группами по 5–6 особей в клетке. Мыши до и после экспериментального воздействия содержались в стандартных условиях вивария учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» и получали стандартный рацион и воду *ad libitum*. Все работы были выполнены в соответствии с правилами проведения работ с использованием лабораторных животных в научных исследованиях [11].

Острое токсическое повреждение печени индуцировали путем однократного внутрибрюшинного введения 30 % раствора CCl_4 в оливковом масле (La Espanola, Испания) в количестве 3 мкл/г веса животного.

Были сформированы следующие экспериментальные группы:

группа 1 ($n = 10$) — интактный контроль (10 недель), масса тела = $34,32 \pm 2,94$ г, инъекция 1хPBS 3 мкл/г веса животного;

группа 2 ($n = 10$) — эксперимент (10 недель), масса тела = $34,52 \pm 3,69$ г, инъекция 30 % раствора CCl_4 3 мкл/г веса животного.

Таблица 1 — Состав реакционной смеси для определения кластерных повреждений

Реагент/проба	АРЕ1+	АРЕ1-
Вода, мкл	4,8	5
10х ферментативный буфер, мкл	1	1
DNA, мкл	4	4
Фермент (10000 U/ml), мкл	0,2	0
Объем смеси, мкл	10	10

Компоненты смешивали на льду, фермент добавляли в последнюю очередь. Готовую смесь инкубировали на льду 15 мин, а затем 1 час при температуре 37 °С.

Для прекращения реакции добавляли 5 мкл охлажденного Стоп-раствора (50 % глицерол (v/v), 100 мМ ЭДТА, 0,025 % бромфеноловый голубой (w/v), 0,025 % ксиленианол (w/v)), который одновременно является загрузочным буфером для внесения в агарозный гель. Инкубировали 30 мин на льду.

Пробы загружали в 1,0% агарозный гель и оставляли на 10 мин для уравнивания. В качестве маркера использовали λ DNA HindIII (Thermo Fisher Scientific, США),

Вывод из эксперимента проводили через 72 часа путем передозировки хлорформным наркозом. Для определения кластерных повреждений отбирали фрагмент средней доли печени массой около 100 мг. Биоптаты после взятия помещали в 50 мкМ раствор антиоксиданта TEMPOL (Sigma Aldrich, США), приготовленный на 1х PBS. По завершении эксперимента образцы замораживали и хранили при -80 °С.

Выделение ДНК

Перед выделением ДНК образец печени предварительно измельчали с помощью стеклянного пестика. Выделение ДНК из биоматериала проводили с помощью коммерческого набора Fermentas Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific, Литва) согласно инструкции. Концентрацию ДНК измеряли на безкуветном спектрофотометре NanoDrop ND-1000.

Методика определения кластерных повреждений ДНК (OCDL)

Методика учета кластерных повреждений основана на сравнении миграции ДНК в геле для проб, подвергшихся обработке ферментами-эндонуклеазами, и интактных проб. Наиболее часто используются следующие эндонуклеазы: APE1 (Nfo1), OGG1 (Fpg), NTH1 (EndoIII).

Протокол метода

Для определения скрытых повреждений готовили реакционную смесь, содержащую 4 мкл ДНК (100 нг). Данные о ее составе приведены в таблице 1.

который позволяет идентифицировать массу фрагментов ДНК от 23130 до 564 п.о.

Электрофоретическое разделение ДНК проводили в 0,5х TBE (44,5 мМ Tris-основание, 44,5 мМ H_3BO_3 , 1 мМ ЭДТА, pH = 7,6) в течение 3 ч при постоянном напряжении 2,5 В/см. Гель окрашивали 10 мин с помощью 0,0001 % раствора этидиум бромид.

Изображения результатов электрофоретического разделения ДНК получали с помощью системы гель-документации ChemiDoc XR (Bio-Rad, США).

Анализ полученных изображений

1. Загружали изображение (формат jpg), полученное с помощью системы гель-документации, в программу ImageJ.

2. Выделяли линии геля при помощи инструмента «Прямоугольное выделение», строили для каждой «Профиль в вертикальном направлении» (Analyze → Plot Profile (Alt+K)) и получали данные об изменении интенсивности свечения в зависимости от дистанции пробега в пикселях.

3. Определяли соответствие дистанции пробега (в пикселях) молекулярному весу фрагментов ДНК (в п.о.) по образцу маркера молекулярного веса.

4. Строили график зависимости дистанции пробега от молекулярного веса ДНК. В качестве аппроксимирующей функции использовали two phase exponential decay (уравнение 1):

$$Y = \text{Span1} * \exp(-K1*X) + \text{Span2} * \exp(-K2*X) + \text{Plateau} \quad (1)$$

5. С его помощью рассчитывали значения молекулярного веса для каждого пикселя миграции. Значения необходимых переменных находили во вкладке Results/Nonlinfit of Data, расположенной в левой части интерфейса программы Graph Pad Prism 5.00.

6. Ограничивали область анализа путем исключения данных до начала пика, соответствующего нативной ДНК (23 000 п.н.).

7. В MS Excel находили минимальное значение интенсивности серого для каждого ряда, соответствующего линии геля. Проводили удаление фонового свечения для каждой линии геля вычитанием минимального значения интенсивности свечения из каждого значения ряда.

8. Из-за отличий в количестве ДНК в разных линиях геля необходимо приведение данного показателя к единому значению. Это достигается за счет нормализации данных (деления интенсивности в данной точке на суммарную интенсивность свечения ряда).

9. Рассчитывали среднюю длину молекул ДНК для каждого ряда по уравнению 2:

$$L = \int f(x)dx / (\int f(x)dx / L(x)dx) \quad (2),$$

где $f(x)dx$ — интенсивность свечения в данной точке пробега, $f(x)dx/L(x)dx$ — отношение интенсивности свечения к молекулярному весу (L) в данной точке пробега.

Частоту встречаемости кластеров рассчитывали следующим образом (уравнение 3):

$$\Phi_c = 1/L(\text{enzyme}+) - 1/L(\text{enzyme}-) \quad (3).$$

Частоту двухнитевых разрывов рассчитывали по уравнению 4:

$$\Phi_{DSB} = 1/L(\text{воздействие}+) - 1/L(\text{воздействие}-) \quad (4).$$

Статистические методы исследования

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета «Statistica», 10 (StatSoft). Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, описывались с помощью медианы и межквартильного размаха. Сравнение двух выборок количественных признаков проводили с помощью U-теста Манна-Уитни. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Морфологическая характеристика печени животных

При отборе образцов проводили фотосъемку печени (рисунок 2).



а



б

Рисунок 2 — Печень мышей-самцов C57Bl на 3-и сутки после введения:
а) раствора PBS (3 мкл/г веса); б) 30 % р-ра ТХМ на оливковом масле (3 мкл/г веса)

Печень мышей-самцов С57В1 из контрольной группы имеет глянцевую поверхность, однородную структуру и насыщенный цвет. Для здорового органа характерно отсутствие уплотнений, доли свободно движутся относительно друг друга. У экспериментальных животных после введения ТХМ поверхность печени становится визуально шероховатой, зернистой. По сравнению со здоровым органом поверхность матовая. Наблюдается увеличение размера органа.

Оптимизация методики определения кластерных повреждений ДНК

Для определения кластерных повреждений использовали образцы ДНК с высокой степенью чистоты (отношение ОП 260/280 не менее 1,9).

Для повышения качества результатов исследования было проведено электрофоретическое разделение одного из образцов ДНК при следующих условиях: 1,0 % ага-

розный гель, 0,5x TBE буфер, напряжение — 10 В/см, время = 60 мин. Результаты представлены на рисунке 3.

Предварительный электрофорез анализируемого образца свидетельствует о наличии ясно различимого высокомолекулярного фрагмента ДНК и большого количества низкомолекулярных фрагментов размером от 50 до 1000 п.о. Основные линии маркера четко различимы. Используемые условия электрофоретического разделения прекрасно подходят для оценки качества образца, однако методика определения кластерных повреждений требует более качественного разделения низкомолекулярных фрагментов. В связи с этим были изменены напряжение и время разделения — 3 В/см и 180 мин соответственно. Для электрофореза использовали 80 нг ДНК на 1 лунку. Результаты представлены на рисунке 4.

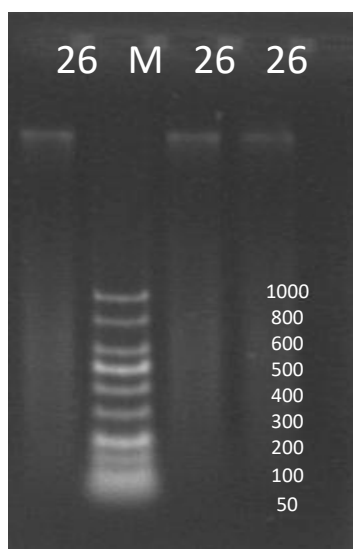


Рисунок 3 — Электрофореграмма образца ДНК № 26 из печени мыши С57В1/6, маркер Low Range DNA Ladder 50–1000 п.о. (Jena Bioscience GmbH, Германия)

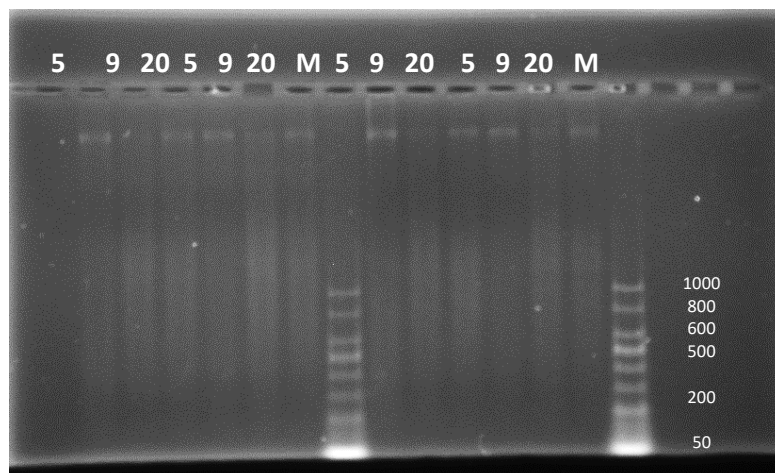


Рисунок 4 — Электрофореграмма образцов ДНК № 5, 9, 20 из печени мыши С57В1/6, маркер Low Range DNA Ladder 50–1000 п.о. (Jena Bioscience GmbH, Германия)

Анализ полученного изображения позволяет сделать вывод о хорошем разделении низкомолекулярных фрагментов ДНК. Однако близкое расположение наиболее легких из них к нижнему краю геля может привести к искажению получаемых результатов из-за большей яркости краев геля. Интенсивность свечения образцов ДНК несколько ниже, чем у маркера. Для улучше-

ния качества результатов необходимо уменьшить количество маркера и напряжение электрофореза.

На рисунке 5 показаны результаты электрофоретического разделения образцов ДНК в 1% агарозном геле с использованием 0,5x TBE, при напряжении 2,5 V/см в течение 180 минут. Для анализа использовали 100 нг образца ДНК.

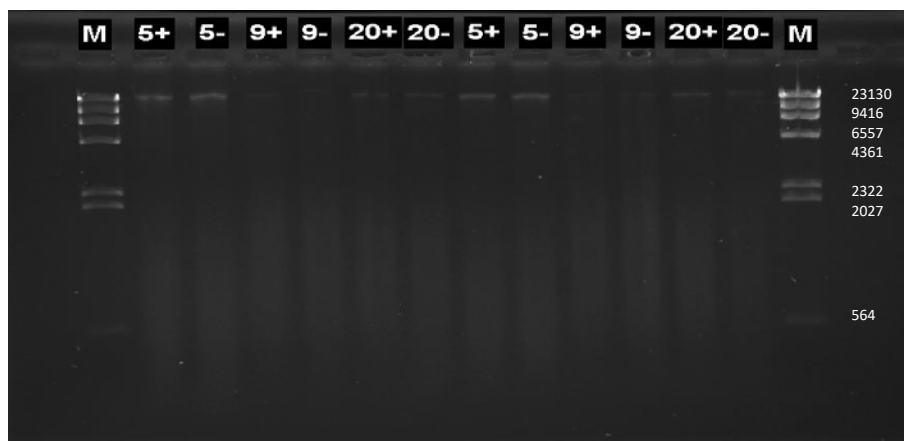


Рисунок 5 — Электрофореграмма образцов ДНК № 5, 9, 20 для последующего анализа кластерных повреждений, «+» и «-» — образцы, обработанные и необработанные эндонуклеазой APE1, маркер λ DNA Hind III Digest 23130–564 п.о. (Thermo Fisher Scientific, США)

Полученная электрофореграмма имеет высокое качество: линии геля, высоко- и низкомолекулярные фрагменты хорошо различимы, отсутствует засветка от маркера и периферических зон агарозного геля. Таким образом, используемые параметры являются наиболее оптимальными для получения первичных данных для последующего расчета количества кластерных повреждений ДНК.

Определение количества APE1-кластеров в образцах ДНК из печени интактных и экспериментальных животных

После проведения электрофоретического разделения обработанных и необ-

работанных эндонуклеазой APE1 образцов ДНК из печени контрольных животных и мышей после введения 30 % р-ра ТХМ были получены данные о средней длине молекул ДНК в указанных пробах. В контроле величина этого параметра колебалась в пределах 760–1187 п.о., в то время как в экспериментальной группе — 787–1278 п.о.

Частоту APE1-кластеров рассчитывали по формуле 3. Количество на 1 миллион п.о. вычислили путем умножения полученного значения на 1×10^6 . Данные представлены на рисунке 6.

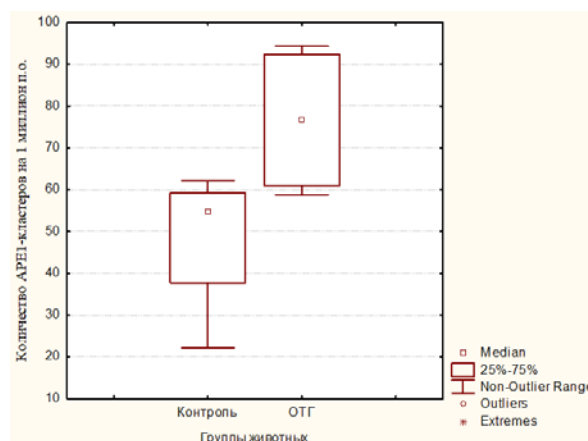


Рисунок 6 — Количество APE1-кластеров в образцах ДНК из печени контрольных животных и мышей с индуцированным острым токсическим гепатитом

Количество кластерных повреждений, которые можно выявить с помощью эндонуклеазы APE1, в образцах ДНК интактных животных статистически значимо меньше, чем в экспериментальной группе, и составляет 54,80 [37,65; 59,24] APE1 кластера/миллион п.о. (Mann-Whitney U-Test: $Z = -2,02$; $p = 0,043$). Количество двухнитевых разрывов в ДНК животных, которым вводили гепатотоксин, составляет 76,82 [60,95; 92,41] на миллион п.о.

Заключение

Проведена успешная апробация и оптимизация метода OCDL для определения кластерных повреждений в ДНК печени на фоне индуцированного острого токсического гепатита.

Показано увеличение количества APE1-кластеров и двухнитевых разрывов в ДНК лабораторных мышей линии C57Bl из экспериментальной группы по сравнению с контролем, что свидетельствует о значительных нарушениях целостности ДНК и повышении риска развития прогрессирующих заболеваний печени при ее токсическом поражении. Полученные данные важны для разработки дизайна последующих экспериментов, понимания роли кластерных повреждений в патогенезе болезней и репаративной регенерации печени, а также для оценки эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ: вирусный гепатит 2017 [Электронный ресурс]. [Дата доступа: 16.10.2019]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/21-04-2017-new-hepatitis-data-highlight-need-for-urgent-global-response>
2. Ларвинчук Р. Статистика трансплантации РБ на 01.09.2016 [Электронный ресурс]. [Дата доступа: 16.10.2019]. Режим доступа: <https://transplantology.net/statistika/>
3. Подымова СД. Болезни печени: Руководство. Москва, РФ: Медицина; 2005. 768 с.
4. Купша ЕИ. Морфофункциональная характеристика ядер гепатоцитов мышей при свинцовой интоксикации. *Международный Научно-Исследовательский Журнал*. 2017;11(65), Ч.3:27-29.
5. Скуратов АГ, Лызинов АН, Зиновкин ДА, Чешик ИА, Петренев ДР. Морфометрические параметры регенерации печени при частичной гепатэтомии и трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте. *Известия Национальной Академии Наук Беларуси. Серия Медицинских Наук*. 2016;4:57-65.
6. Кропотов АВ. Оценка генотоксичности тетрахлорметана и защитного действия силибинина и хаурантина с помощью метода ДНК-комет в пе-

чени крыс. *Тихоокеанский Медицинский Журнал*. 2013;52(2):63-66.

7. Ward JF. Some biochemical consequences of the spatial distribution of ionizing radiation-produced free radicals. *Radiat. Res.* 1981;86(2):185-195.
8. Nowsheen S. Accumulation of oxidatively induced clustered DNA lesions in human tumor tissues. *Mutat. Res.* 2009;674(1-2):131-136.
9. Sutherland BM. Clustered DNA damages induced by x rays in human cells. *Radiat. Res.* 2002;157(6):611-616.
10. Sutherland BM. Quantifying clustered DNA damage induction and repair by gel electrophoresis, electronic imaging and number average length analysis. *Mutat. Res.* 2003;531(1-2):93-107.
11. Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Approved by the multilateral consultation. Cons. 123,3.1986: 11p.

REFERENCES

1. ВОЗ: вирусный гепатит 2017 [Elektronnyj resurs]. [Data dostupa: 16.10.2019]. Rezhim dostupa: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/21-04-2017-new-hepatitis-data-highlight-need-for-urgent-global-response> (In Russ.)
2. Larvinjuk R. Statistika transplantacii RB na 01.09.2016 [Elektronnyj resurs]. [Data dostupa: 16.10.2019]. Rezhim dostupa: <https://transplantology.net/statistika/>. (In Russ.)
3. Podymova SD. Bolezni pecheni: Rukovodstvo. Moskva, RF: Medicina; 2005. 768 p. (In Russ.)
4. Kupsha EI. Morfofunkcional'naja harakteristika jader gepatocitov myshej pri svincovoj intoksikacii. *Mezhdunarodnyj Nauchno-Issledovatel'skij Zhurnal*. 2017;65(11), Ch.3:27-29. (In Russ.)
5. Skuratov AG, Lyzikov AN, Zinovkin DA, Cheshik IA, Petrenov DR. Morfometricheskie parametry regeneracii pecheni pri chastichnoj gepatjektomii i transplantacii mezenhimal'nyh stvolovyh kletok v jeksperimente. *Izvestija Nacional'noj Akademii Nauk Belarusi. Serija Medicinskih Nauk*. 2016;4:57-65. (In Russ.)
6. Kropotov AV. Ocenka genotoksichnosti tetrahlorometana i zashhitnogo dejstvija silibinina i haurantina s pomoshh'ju metoda DNK-komet v pecheni krys. *Tihookeanskij Medicinskij Zhurnal*. 2013;52(2): 63-66. (In Russ.)
7. Ward JF. Some biochemical consequences of the spatial distribution of ionizing radiation-produced free radicals. *Radiat. Res.* 1981;86(2):185-195.
8. Nowsheen S. Accumulation of oxidatively induced clustered DNA lesions in human tumor tissues. *Mutat. Res.* 2009;674(1-2):131-136.
9. Sutherland BM. Clustered DNA damages induced by x rays in human cells. *Radiat. Res.* 2002;157(6):611-616.
10. Sutherland BM. Quantifying clustered DNA damage induction and repair by gel electrophoresis, electronic imaging and number average length analysis. *Mutat. Res.* 2003;531(1-2):93-107.
11. Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Approved by the multilateral consultation. Cons. 123,3.1986: 11p.

Поступила 18.11.2020

Received 18.11.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Скуратов Александр Геннадьевич — к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: alexskuratov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1994-1156>

Шафорост Александр Сергеевич — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

Зяцьков Алексей Александрович — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

Лызигов Анатолий Николаевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Осипкина Ольга Викторовна — заведующий НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

Воропаев Евгений Викторович — к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

Автор, ответственный за переписку:

Скуратов Александр Геннадьевич — e-mail: alexskuratov@mail.ru

Information about authors:

Alexander G. Skuratov — Candidate of Medical Science, Associate Professor (PhD), Associate Professor at the Department of Surgery No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University»; e-mail: alexskuratov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1994-1156>

Alexander S. Shaforost — Researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

Alexey A. Zhyatskov — Researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

Anatoly N. Lyzikov — Doctor of Medical Science, Professor, Professor at the Department of Surgery No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Olga V. Osipkina — Head of the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

Evgenii V. Voropaev — Candidate of Medical Science, Associate Professor (PhD), Vice-rector in charge of scientific work of the educational institution «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

Corresponding author:

Alexander G. Skuratov — e-mail: alexskuratov@mail.ru

Эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в лечении атопической патологии у детей

© А. И. Зарянкина¹, М. Х. Миррахимова², Э. Р. Шамсиева²

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

²Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в лечении атопической патологии у детей.

Материал и методы. 224 детям с аллергическими заболеваниями назначен монтелукаст в течение 3–6 месяцев.

Результаты. На фоне приема монтелукаста в 75 % случаев отмечалась положительная клиническая динамика. Получено значительное снижение эозинофилов на 10–15-й день терапии. Нормализация показателей Cys-LTC₄/D₄/E₄ достигнута в 40,3% случаев у детей с бронхиальной астмой, в 63,3 % случаев — с аллергическим ринитом, в 60,5 % случаев — с атопическим дерматитом.

Заключение. Применение монтелукаста позволило значительно повысить уровень контроля за аллергическими заболеваниями у детей.

Ключевые слова: дети, монтелукаст, атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит.

Вклад авторов: Зарянкина А.И., Миррахимова М.Х., Шамсиева Э.Р.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Зарянкина АИ, Миррахимова МХ, Шамсиева ЭР. Эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в лечении атопической патологии у детей. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:38–42.

Effectiveness of leukotriene receptor antagonists in the treatment for atopic pathology in children

© Alla I. Zariankina¹, Maktuba Kh. Mirrakhimova², Eleonora R. Shamsieva²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Objective: to study the effectiveness of leukotriene receptor antagonists in the treatment for atopic pathology in children.

Material and methods. 224 children with allergic diseases were prescribed to take montelukast for 3–6 months.

Results. Taking montelukast has lead to positive clinical dynamics in 75 % of the cases. A significant reduction of the eosinophil count was achieved on days 10–15 of the therapy. The Cys-LTC₄/D₄/E₄ indices came to normal after a one-month course of montelukast therapy in 40.3 % of cases in children with bronchial asthma, in 63.3 % of cases in children with allergic rhinitis and in 60.5 % of cases in children with atopic dermatitis.

Conclusions. The use of montelukast has significantly enhanced the control incidence rate of allergic diseases in children.

Key words: children, montelukast, atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis.

Author contributions: Zariankina A.I., Mirrakhimova M.KH., Shamsieva E.R.: research concept and design, collecting material, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Zariankina AI, Mirrakhimova MKH, Shamsieva ER. Effectiveness of leukotriene receptor antagonists in the treatment for atopic pathology in children. *Health and ecology Issues*. 2020;4:38–42. (in Russ.)

Введение

Основной целью терапии аллергических заболеваний (АЗ) является контроль симптомов, предупреждение рецидивов и снижение риска неблагоприятных последствий [1]. Стратегия ведения пациентов с АЗ четко определена клиническими рекомендациями, основанными на достаточных доказательствах, соответствует международным документам и руководствам, в которых указаны критерии диагностики и выбора тактики лечения, стандартизированы назначаемые методы, представлены эффективные зарегистрированные лекарственные средства различных фармакологических групп [3, 7, 8]. Но, несмотря на наличие документов по лечению аллергических заболеваний, рекомендаций и эффективных лекарств, достижение контроля заболевания у многих пациентов иногда оказывается неэффективным [4, 5, 9, 10]. В патогенезе АЗ большую роль играют специфические (иммунные: общий IgE, специфические IgE антитела) и неспецифические (неиммунные: лейкотриены) маркеры. Это обосновывает необходимость комплексного лечения бронхиальной астмы, атопического дерматита и аллергического ринита у детей с применением в том числе антилейкотриеновых препаратов [2, 6].

Цель исследования

Изучить эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) в лечении атопической патологии у детей.

Материал и методы

Обследовано 224 ребенка с аллергическими заболеваниями, из них 54 — с пер-

вой, 30 — со второй ступенью бронхиальной астмы (БА), 80 — с аллергическим ринитом (АР), 60 — с атопическим дерматитом (АД). Учитывая, что у 89,4 % детей с АЗ выявлен высокий уровень Cys-LTC₄/D₄/E₄ в моче, мы использовали антилейкотриеновый препарат (монтелукаст) в соответствующих дозах с целью повышения эффективности лечения. У детей в возрасте 2–5 лет он применялся по 4 мг 1 раз в сутки, в 6–14 лет — по 5 мг 1 раз в сутки, в 14–16 лет — по 10 мг 1 раз в сутки. Детям с интермиттирующей БА назначали монтелукаст в виде монотерапии в течение 3 месяцев, с персистирующей БА, АР и АД монтелукаст добавили к топическому стероиду на 6 месяцев в связи с отсутствием положительной динамики на стероидной терапии.

Количество общего IgE (МЕ/мл) в крови определяли иммунохемилюминесцентным методом (COBASE 411, Россия). Уровень лейкотриена C₄/D₄/E₄ определяли в моче методом ИФА («C₄D₄E₄ leukotriene» Neogen, Россия).

Результаты и обсуждение

В ходе лечения монтелукастом положительная динамика клинических проявлений наблюдалась в течение первой недели лечения у 75 % детей и в конце первого месяца приема препарата становилась более заметной, сохранялась в течение всего периода наблюдения. Клиническая положительная динамика применения препарата «Монтелукаст»: уменьшение симптомов аллергических заболеваний, таких как кашель, чихание, приступы удушья, кожная сыпь, сильный зуд в теле, нарушение сна, насморк (таблица 1).

Таблица 1 — Динамика клинических проявлений аллергических заболеваний у детей на фоне терапии монтелукастом

Клинические симптомы	БА 1-я ступень (n = 54)		БА 2-я ступень (n = 30)		АР (n = 80)		АД (n = 60)	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Кашель	2,8 ± 0,03	0,5 ± 0,01	2,2 ± 0,04	0,4 ± 0,01				
Одышка	1,8 ± 0,07	0,2 ± 0,05	1,9 ± 0,05	0,3 ± 0,06				
Приступы удушья	1,1 ± 0,05	0,06 ± 0,02	1,4 ± 0,08	0,08 ± 0,03				
Насморк					2,6 ± 0,06	0,1 ± 0,01		
Ринорея					2,7 ± 0,08	0,1 ± 0,02		
Чихание					2,9 ± 0,06	0,2 ± 0,01		
Зуд в теле							2,8 ± 0,04	0,1 ± 0,01
Высыпания							2,9 ± 0,05	0,3 ± 0,02
Нарушение сна							2,5 ± 0,06	0,2 ± 0,01
p	<0,001							

Примечание: Интенсивность симптомов в баллах: 0 — нет симптома; 1 — слабый; 2 — средний; 3 — сильный

Как видно из полученной информации, независимо от тяжести течения АЗ, в динамике исчезали такие симптомы, как чихание, приступы удушья, кожная сыпь, сильный зуд в теле, нарушение сна, насморк ($p < 0,001$). При этом необходимо отметить быстрый клинический эффект в течение первых 3 дней после начала приема монтелукаста.

Мы изучали количество эозинофилов в периферической крови и общий IgE-статус в сыворотке крови у обследованных детей (таблица 2). Средние значения содержания

эозинофилов в периферической крови ($5,6 \pm 0,3$; $9,2 \pm 0,55$; $5,2 \pm 0,54$; $6,7 \pm 0,31$ % соответственно) и общий IgE ($392,2 \pm 40,1$; $390,1 \pm 50,2$; $337,2 \pm 36,3$; $385,2 \pm 20,5$ МЕ/мл) до лечения имели значительно более высокие показатели, чем у здоровых детей. Самый высокий уровень общего IgE наблюдался у детей с БА, который был в 11,8 раза выше, чем у здоровых детей. Определение этого показателя говорит только об атопическом фенотипе заболевания и не является достаточным для оценки текущего состояния пациента.

Таблица 2 — Лабораторные показатели у детей с аллергическими заболеваниями

Показатели	IgE(МЕ/мл)		Эозинофилы (%)	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
БА 1-й ст. (n = 54)	$392,4 \pm 34,2$	$201,3 \pm 19,0$	$5,6 \pm 0,3$	$2,16 \pm 0,12$
БА 2-й ст. (n = 30)	$390,1 \pm 50,2$	$251 \pm 36,3$	$9,2 \pm 0,55$	$2,83 \pm 0,18$
АР (n = 30)	$337,2 \pm 36,3$	$181 \pm 24,7$	$5,2 \pm 0,54$	$2,25 \pm 0,10$
АД (n = 38)	$385,2 \pm 20,5$	$151 \pm 13,3$	$6,7 \pm 0,31$	$2,39 \pm 0,02$
Здоровые дети	$33,82 \pm 9,51$		$1,31 \pm 0,12$	

Примечание: $p < 0,05$ — достоверность различий

Количество эозинофилов ($2,16 \pm 0,1$; $2,83 \pm 0,18$; $2,25 \pm 0,10$; $2,39 \pm 0,02$) значительно уменьшилось ($p = 0,05$) на 10–15-й день лечения. Общее количество IgE начало снижаться через 12 месяцев после лечения ($201,3 \pm 19,0$; $251 \pm 36,3$; $181 \pm 24,7$; $151 \pm 13,3$ МЕ/мл), но было значительно выше, чем показатели здоровых детей. Только в 19,8 % случаев произошло достоверно снижение общего IgE ($83,52 \pm 11,2$ МЕ/мл) после одного

месяца лечения монтелукастом. Показатель приблизился к показателю здоровых детей.

У детей с АЗ через месяц после назначенного лечения повторное исследование Cys-LTC4/D4/E4 в моче показало значительное его снижение. Мы получили статистически значимые результаты при сравнении уровней Cys-LTC4/D4/E4 до и после терапии (таблица 3).

Таблица 3 — Динамика количества лейкотриенов в моче на фоне применения монтелукаста у пациентов с аллергическими заболеваниями

Количество (n = 92)		Cys-LTC4/D4/E4, нг/мл
БА 1-й ст. (n = 62)	До	$2,76 \pm 0,14^{**}$
	После	$1,09 \pm 0,08$
БА 2-й ст. (n = 30)	До	$6,87 \pm 0,48^{**}$
	После	$1,01 \pm 0,59^*$
АР (n = 30)	До	$3,9 \pm 0,11^{**}$
	После	$1,02 \pm 0,04$
АД (n = 38)	До	$5,3 \pm 0,04^{**}$
	После	$1,04 \pm 0,02$
Здоровые дети (n = 20)		$0,93 \pm 0,04$

* — $p < 0,05$ — достоверные различия до и после лечения; ** — $p < 0,05$ — различия между группами пациентов и группой здоровых детей.

Таким образом, установлено, что содержание Cys-LTC4/D4/E4 у детей с БА снизилось в среднем в 2,5 раза за месяц, с АР — в 1,9 раза (с $2,7 \pm 0,14$ нг/мл до $1,09 \pm 0,08$ нг/мл), с АД — в 2,2 раза ($p < 0,05$).

Нормальные значения показателей Cys-LTC4/D4/E4 были достигнуты у 29 детей с БА (40,3 %), 19 детей с АР (63,3 %) и 23 детей с АД (60,5 %) после месячного курса лечения монтелукастом.

Оценка переносимости монтелукаста у детей с АЗ проводилась в течение всего периода лечения и катамнестического наблюдения. Эффективность применения монтелукаста оценивалась в баллах по шкале с учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов. Его отличная и хорошая переносимость наблюдалась у 90,2 % детей, удовлетворительная — у 9,8 % (в виде временной боли в животе в первые 1–2 дня лечения монтелукастом). Таким образом, после появления первых симптомов БА терапия монтелукастом в виде коротких курсов показала его последующий положительный эффект. Наши исследования показали, что применение назальных противовоспалительных препаратов у детей, страдающих АР, в сочетании с антилейкотриеновыми препаратами (монтелукаст) является более эффективным. На фоне терапии монтелукастом также наблюдалось достоверное улучшение показателей определения легочной вентиляционной емкости (ФВД) у детей с БА: дыхательный объем (ОФВ1) увеличился с $82,3 \pm 0,90$ % до $91,53 \pm 1,40$ % ($p < 0,05$). Эффект монтелукаста привел к значительному положительному изменению противовоспалительной терапии: количество пациентов с АЗ, получавших высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), уменьшилось с 41,5 до 30,0 %. Длительное применение монтелукаста (более 6 месяцев) у детей в возрасте от 3 до 14 лет не приводило к тахифилаксии. На фоне терапии монтелукастом количество приступов БА у детей уменьшилось в 4–5 раз, рецидивов АР и АД — в 3–4 раза. В связи с исчезновением клинических симптомов заболевания доза ИГКС у 51,9 % пациентов была снижена, в 29,8 % случаев — ИГКС отменены. Предложенный комплекс терапии позволил повысить эффективность лечения, определить научно обоснованные рекомендации, добавив антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) в схему лечения аллергических заболеваний у детей.

Заключение

Таким образом, антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются эффективным противовоспалительным препаратом для лечения и профилактики рецидивов бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита у детей. Длительное применение монтелукаста (6 месяцев) не усиливает побочных эффектов препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бриткова ТА, Казарин ДД. Международные рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей в реальной клинической практике. *Современные Тенденции Развития Науки и Технологий*. 2016;12:6-8.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Москва, РФ: Оригинал-макет; 2017. 160 с.
3. Ненашева НМ. Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы. *Медицинский Совет*. 2017;8:44-49.
4. Тихонова НК, Литвиненко СН, Тихонов ВГ. Опыт профилактического применения пролонгированных курсов монтелукаста у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы. *Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии*. 2019;18(3):241-46.
5. Халматова БТ, Миррахимова МХ, Олмосов Р. Эффективность применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей с бронхиальной астмой. *Символ Науки*. 2017;5:25-31.
6. Hammer SC, Sonneveld LH. Introduction of a new paediatric asthma guideline: Effects on asthma control levels. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28: 266-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107572/>
7. Klok T, Kaptein AA, Brand PP. Non-adherence in children with asthma reviewed. *Pediatric Allergy Immunology*. 2015;26:197-205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704083/>
8. Pal K. et al. Leukotriene A4 hydrolase activation and leukotriene B4 production by eosinophils in severe asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2019;60(4):413-19.
9. Gruzdeva O. et al. Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life. *Georgian Med News*. 2014 Jun; 231:55-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104609/>
10. Yamamoto T. et al. Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma. *Respiratory Investigation*. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591069/>

REFERENCES

1. Brytkova TA, Kazarin DD. Megdunarodniye rekomendacii po dyagnostyke i lecheniyu bronchialnoy astmy u detey v realnoy klinicheskoy praktike. *Sovremennyye Tendencii Razvitiya Nauki i Tekhnologii*. 2016;12:6-8. (in Russ.)
2. Nacionalnaya programma "Bronchialnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilactica". Moskva, RF: Oryginal-maket; 2017. 160 p. (in Russ.)
3. Nenasheva NM. Rol antileykotrienovych preparatov v dostigenii kontrolya bronchialnoy astmy. *Medicinskiy Sovet*. 2017;8:44-49. (in Russ.)
4. Tichonova NK, Litvienko SN, Tichonov VG. Opyt profilacticheskogo primeneniya prolongirovannykh kursov montelukasta u detey gruppy riska po vzniknoveniyu bronchialnoy astmy. *Vestnyk Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. 2019;18(3):241-46. (in Russ.)
5. Chalmatova BT, Myrrachimova MCH, Olmosov R. Oeffectivnost prymeneniya antagonistov leikotrienovych receptorov u detey s bronchialnoy astmoy. *Symvol Nauki*. 2017;5:25-31. (in Russ.)
6. Hammer SC, Sonneveld LH. Introduction of a new paediatric asthma guideline: Effects on asthma control levels. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28: 266-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107572/>
7. Klok T, Kaptein AA, Brand PP. Non-adherence in children with asthma reviewed. *Pediatric Allergy*

- Immunology*. 2015;26:197-205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704083/>
8. Pal K. et al. Leukotriene A4 hydrolase activation and leukotriene B4 production by eosinophils in severe asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2019;60(4):413-19.
9. Gruziova O. et al. Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life. *Georgian Med News*. 2014 Jun; 231:55-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104609/>
10. Yamamoto T. et al. Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma. *Respiratory Investigation*. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591069/>

Поступила 25.08.2020

Received 25.08.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Зарянкина Алла Ивановна — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: peditrics@gsmu.by; <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

Миррахимова Мактуба Хабибуллаевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезни-1, Ташкентская медицинская академия; <https://orcid.org/0000-0003-2802-4357>

Шамсиева Элеонора Ринатовна — к.м.н., старший преподаватель кафедры детских болезни-1, Ташкентская медицинская академия; <https://orcid.org/0000-0002-4911-6755>

Автор, ответственный за переписку:

Зарянкина Алла Ивановна — e-mail: peditrics@gsmu.by

Information about authors:

Alla I. Zariankina — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>

Maktuba KH. Mirrakhimova — Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases-1, Tashkent Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0003-2802-4357>

Eleonora R. Shamsieva — Candidate of Medical Science, Senior Lecturer at the Department of Pediatric Diseases-1, Tashkent Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0002-4911-6755>

Corresponding author:

Alla I. Zariankina — e-mail: peditrics@gsmu.by

Клинические особенности течения заболевания у пациентов с солитарной плазмоцитомой и множественной миеломой, сопровождающейся экстрамедуллярными поражениями

© Ж. М. Козич¹, В. Н. Мартинков¹, Ж. Н. Пугачева¹,
М. Ю. Жандаров¹, Л. А. Смирнова²

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

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности течения солитарной плазмоцитомы (СП) и множественной миеломы, сопровождающейся экстрамедуллярными очагами поражения (ММЭП).

Материал и методы. В исследование включено 42 человека (22 пациента с впервые выявленной ММЭП и 20 пациентов с СП различной локализации). Результаты оценивались спустя 3 года исследования. Медиана возраста в группе СП составила 61,5 года, в группе ММЭП — 65 лет.

Результаты. При проведении сравнительного анализа групп СП и ММЭП по клинико-лабораторным показателям не выявлено статистических различий в распределении по иммунохимическим вариантам. Обнаружены значимые различия по частоте определения ненормального соотношения легких цепей иммуноглобулинов ($p = 0,046$).

При ММЭП экстрамедуллярные очаги поражения чаще встречались у пациентов с множественными литическими очагами костей скелета. СП чаще выявлялась при поражении периферических костей скелета и тел позвонков.

Клинически ММЭП характеризовалась более агрессивным течением, если были выявлены дополнительные факторы неблагоприятного прогноза (транслокации, мутации) или неблагоприятные иммунофенотипические маркеры (сочетание признаков — экспрессия маркеров CD56 > 20 % и CD95 < 20 %) или если заболевание было диагностировано в более молодом возрасте.

Наличие даже минимального количества опухолевых или аберрантных плазматических клеток в костном мозге при СП, ненормальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов, выявление парапротеина в сыворотке крови или моче являлось фактором неблагоприятного прогноза.

Заключение. Клиническое течение СП и ММЭП при сочетании молодого возраста, наличии транслокаций или мутаций, неблагоприятных иммунофенотипических маркеров характеризуется повышенной частотой прогрессии или развитием резистентности к проводимой терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, солитарная плазмоцитома, экстрамедуллярные поражения, плазматические клетки, костный мозг.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Козич ЖМ, Мартинков ВН, Пугачева ЖН, Жандаров МЮ, Смирнова ЛА. Клинические особенности течения заболевания у пациентов с солитарной плазмоцитомой и множественной миеломой, сопровождающейся экстрамедуллярными поражениями. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:43–50.

Clinical features of the disease course in patients with solitary plasmacytoma and extramedullary multiple myeloma

© Zhanna M. Kozich¹, Victor N. Martinkov¹, Zhanna N. Pugacheva¹,
Mihail Yu. Zhandarov¹, Ludmila A. Smirnova²

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

²Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to study the clinical laboratory features of the course of solitary plasmacytoma (SP) and extramedullary multiple myeloma (EMM).

Material and methods. The study included 42 people (22 patients newly diagnosed with EMM and 20 patients diagnosed with SP of various localization). The results were evaluated after 3 years of the study. The median age in the SP group was 61.5 years, in the EMM group — 65 years.

Results. A comparative analysis of the SP and EMM groups in terms of the clinical and laboratory parameters has found no statistical differences in the distribution of immunochemical variants. Significant differences were found in the frequency of determination of the abnormal ratio of immunoglobulin light chains ($p = 0.046$).

In EMM, extramedullary lesions were the most common for patients with multiple lytic bone lesions of the skeleton. SP was the most frequently detected in lesions of the peripheral skeletal bones and vertebral bodies.

Clinically, EMM was characterized by a more aggressive course if additional factors of an unfavorable prognosis (translocations, mutations) or unfavorable immunophenotypic markers (a combination of signs — expression of markers CD56 > 20 % and CD95 < 20 %) were identified or if the disease had been diagnosed at a young age.

The presence of even a minimal number of tumor or aberrant plasma cells in the bone marrow of SP patients, an abnormal ratio of immunoglobulin light chains, paraprotein detected in blood serum or urine were all poor prognostic factors.

Conclusion. The clinical course of SP and EMM combined with a young age, the presence of translocations or mutations, unfavorable immunophenotypic markers, is characterized by an increased frequency of progression or the development of resistance to the performed therapy.

Key words: multiple myeloma, solitary plasmacytoma, extramedullary lesions, plasma cells, bone marrow.

Author contributions: Kozich Zh.M., Martinkov V.N., Zhandarov M.Yu., Pugacheva Zh.N., Smirnova L.A.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Kozich ZhM, Martinkov VN, Zhandarov MYu, Pugacheva ZhN, Smirnova LA. Clinical features of the disease course in patients with solitary plasmacytoma and extramedullary multiple myeloma. *Health and ecology Issues*. 2020;4:43–50. (in Russ.)

Введение

Множественная миелома (ММ) составляет около 10 % всех гематологических злокачественных новообразований и сопровождается клональной пролиферацией опухолевых плазматических клеток в костном мозге с секрецией моноклонального паропроотеина в крови и/или моче и наличием CRAB-критериев (гиперкальциемия, анемия, поражение почек и наличие очагов деструкций) [1].

Несмотря на то, что в последнее время значительно улучшены результаты лечения, ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Течение ММ зависит от многих факторов, включая возраст, расу, наличие молекулярно-генетических изменений. Поражение костного мозга клональными плазматическими клетками иногда сопровождается инфильтрацией ближайших тканей или образованием собственной опухоли различной локализации, приводя к быстрой прогрессии заболевания и развитию резистентности к проводимой терапии [2].

Приблизительно 1–2 % пациентов с ММ имеют экстрамедуллярные очаги поражения, которые выявляются при первичной постановке диагноза или появляются в результате прогрессии на фоне лечения [2, 3]. Пациенты с ММЭП имеют более низкую общую и беспрогрессивную выживаемость и относятся к группе высокого риска, что вызывает необходимость применения более агрессивных режимов лечения [4].

Солитарная плазмоцитома является редким заболеванием, характеризующимся локальной пролиферацией опухолевых моноклональных плазматических клеток без признаков системного заболевания или с минимальными проявлениями поражения костного мозга [3]. Среди СП выделяют одиночную плазмоцитому кости, при которой поражение происходит только в кости, и экстрамедуллярную плазмоцитому, если поражаются также и мягкие ткани. Частота возникновения одиночной плазмоцитомы кости выше, чем единичной экстрамедуллярной плазмоцитомы. Прогноз двух форм различен: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования одиночной плазмоцитомы кости хуже, чем у одиночной экстрамедуллярной плазмоцитомы из-за более высокой скорости развития ММ [5].

Пациенты с одиночной плазмоцитомой, особенно в случаях с минимальным плазмозитозом костного мозга, имеют более высокий риск развития симптоматической ММ: примерно у 50 % пациентов с одиночной плазмоцитомой и 30 % пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой развивается ММ в течение 10 лет после первоначального диагноза [5, 6].

Используемые в исследовании методы проточной цитометрии, молекулярно-генетического анализа могут выявить клональные плазматические клетки в костном мозге, а применение низкодозной компьютерной томографии, диффузно взвешенной

магнитно-резонансной томографии помогает определить остеолитические повреждения костей или диффузное поражение костей скелета на ранних стадиях развития. Все это дает возможность избежать ошибок при постановке диагноза.

Цель исследования

Изучить клинико-лабораторные особенности течения СП и ММЭП.

Материал и методы

В исследование включено 42 пациента (22 пациента с впервые выявленной ММ, сопровождающейся экстрамедуллярными очагами поражения, и 20 пациентов с СП различной локализации), находившихся на обследовании в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) в период с 2018 по 2020 гг. Средний возраст в группе СП составил 61,5 года, в группе с ММ — 65 лет.

Диагноз ММ установлен согласно международным критериям [7]. Диагноз СП был подтвержден гистологически и иммуногистохимически.

Всем пациентам выполнена аспирационная биопсия с иммунофенотипическим исследованием костного мозга, трепанобиопсия с иммуногистохимическим исследованием костного мозга, клинический и биохимический анализ крови, иммунохимическое исследование крови, а также низкодозная КТ всего тела и диффузионно-взвешенная МРТ всего тела.

Поверхностную экспрессию CD56, CD200, CD81, CD117, CD95, CD20 на клональных клеточных линиях определяли методом проточной цитометрии (2-лазерный про-

точный цитофлюориметр FACSCalibur, Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения «CellQwest». Критерием позитивности считали наличие экспрессии антигена на поверхности более чем 20 % опухолевых клеток. Оценка интенсивности экспрессии антигенов проводилась по параметру средней интенсивности флуоресценции — Mean Fluorescence Intensity (MFI), выраженной в условных единицах (y.e.).

Хромосомные aberrации детектированы методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Иммуногистохимическое исследование проводилось трехшаговым авидин-биотин-пероксидазным методом в срезах с парафиновых блоков толщиной 5 мкм. Иммуногистохимически оценивалось количество CD138 и CD56 позитивных клеток, легких цепей иммуноглобулинов (каппа, лямбда).

Пациентов наблюдали в течение 3 лет. К признакам прогрессии СП относили местный рецидив, то есть появление дополнительной плазмцитомы без признаков ММ или развитие симптоматической ММ (появление CRAB-критериев: анемический синдром, поражение почек, гиперкальциемия, новые очаги остеодеструкции). Все пациенты с СП получили лучевую терапию на очаг поражения или хирургическое лечение с последующей лучевой терапией в дозе 40 Гр.

Прогрессирование ММ фиксировали при появлении биохимического рецидива, костномозгового рецидива или выявлении новых очагов деструкции на фоне лечения. Всем пациентам с ММ проводилась ХТ согласно протоколам лечения ММ для соответствующего возраста.

В таблице 1 представлены клинико-лабораторные показатели пациентов с ММЭП.

В таблице 2 представлены клинико-лабораторные показатели пациентов с СП.

Таблица 1 — Клинико-лабораторные показатели пациентов с ММЭП

Показатели	Группа ММЭП (n = 22)
Возраст, лет*	65,0 (58,0 и 72,0)
Пол (мужской)	40,3 % (29/72)
Иммунохимический вариант	
IgG	45,5 % (10/22)
IgA	9,1 % (2/22)
IgM	0 % (0/22)
Бенс-Джонса	4,5 % (1/22)
Каппа/лямбда	31,8 % (7/22)
Несекретирующая	9,1 % (2/22)
Стадия по D-S (для ММ)	
IIA	8 (24 %)
IIB	8 (33,3 %)
IIIA	1 (2,4 %)
IIIB	5 (20,8 %)
Каппа/лямбда > 1,65 или < 0,26 г/л	86,4 % (19/22)
β2-микроглобул. > 3 мг/л	59 % (13/22)
М-градиент > 15 г/л	50 % (11/22)
ЛДГ, Ед/л	2,2 % (1/22)

Таблица 2 — Клинико-лабораторные показатели пациентов с СП

Показатели	Группа СП (n = 20)
Возраст, лет	61,5 (53,0 и 72,0)
Пол (мужской)	40 % (8/20)
Иммунохимический вариант	
IgG	25 % (5/20)
IgA	10 % (2/20)
IgM	10 % (2/20)
Бенс-Джонса	0 % (0/20)
Каппа/лямбда	20 % (4/20)
Несекретирующая	25 % (5/20)
Два Ig	10 % (2/20)
Белок общ. > 80 г/л	47,4 % (9/19)
IgG > 18,2 г/л	25 % (4/16)
IgA > 4,21 г/л	0 % (0/15)
IgM > 2,4 г/л	18,8 % (3/16)
Каппа/лямбда > 1,65 или < 0,26 г/л	50 % (9/18)
β2-микроглобулин > 3 мг/л	11,1 % (2/18)
М-градиент > 15 г/л	0 % (0/16)
Наличие клональных или аберрантных плазм. клеток в КМ	45 % (9/20)
ЛДГ > 280 Ед/л	10 % (2/20)

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану, 25-й и 75-й процентиля. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера. Критическим значением уровня значимости считали $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы ММЭП и СП не различались по возрасту ($p = 0,650$, критерий Манна-Уитни). В обеих группах преобладали лица женского пола (59,7 и 60 % соответственно).

У пациентов с ММ при НДКТ и МРТ всего тела было выявлено большое количество очагов деструкции и мягкотканых опухолевых компонентов, которые не определялись при обычной рентгенографии. С по-

мощью МРТ всего тела было выявлено наибольшее количество остеолитических очагов, что более точно отражало степень распространенности процесса при ММ.

Для пациентов с СП изменения в костях скелета подтверждены простым рентгенологическим методом и КТ. В таблице 3 представлено распределение пациентов с СП и ММ в зависимости от анатомической локализации очага.

Как видно из данных таблицы 3, при ММЭП экстрамедуллярные очаги поражения чаще встречаются у пациентов с множественными литическими очагами костей скелета. СП чаще выявлялась при поражении периферических костей скелета и тел позвонков.

В результате проведенного анализа не выявлено статистических различий в распределении по иммунохимическим вариантам между группами исследования ($p > 0,05$ для точного критерия Фишера), что представлено в таблице 4.

Таблица 3 — Распределение пациентов в зависимости от анатомической локализации очага в костях скелета

Локализация очага в костях скелета (по данным КТ или МРТ)	Количество пациентов	
	группа СП (n = 20)	группа ММЭП (n = 22)
Кости черепа	5	0
Кости скелета (ребро, бедренная и плечевая кости)	6	1
Тела позвонков	6	2
Подвздошная кость	3	1
Множественные поражения скелета	0	18

Таблица 4 — Распределение пациентов в зависимости от иммунохимического варианта заболевания

Иммуноглобулин	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
IgG	25 % (5/20)	45,5 % (10/22)	0,209
IgA	10 % (2/20)	9,1 % (2/22)	1,000
IgM	10 % (2/20)	0 % (0/22)	0,221
Бенс-Джонса	0 % (0/20)	4,5 % (1/22)	1,000
Каппа/лямбда	20 % (4/20)	31,8 % (7/22)	0,491
Несекретирующая	25 % (5/20)	9,1 % (2/22)	0,229
Два	10 % (2/20)	0 % (0/22)	0,221

Нами установлено, что повышенный уровень моноклонального белка в сыворотке крови чаще встречался при ММ, что

связано с большим количеством опухолевых клеток, вырабатывающих этот белок (таблица 5).

Таблица 5 — Распределение пациентов в зависимости от уровня М-белка в сыворотке крови

М-белок	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
< 15 г/л	100 % (16/16)	55,6 % (10/18)	0,003
15–30 г/л	0 % (0/16)	16,7 % (3/18)	0,230
> 30 г/л	0 % (0/16)	27,8 % (5/18)	0,046

Далее мы провели количественную оценку легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов с СП и ММЭП. При сравнении двух групп выявлены значимые различия по частоте определения не-

нормального соотношения легких цепей иммуноглобулинов. Возможно, это связано с небольшим количеством продуцируемых иммуноглобулинов опухолевыми клетками при СП по отношению к ММЭП (таблица 6).

Таблица 6 — Сопоставление групп по аномальному соотношению легких цепей иммуноглобулинов

Соотношение каппа/лямбда	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
< 0,26 или > 1,65	50 % (9/18)	81,8 % (18/22)	0,046

В результате в каждой из групп исследования выявлены пациенты с ненормальным соотношением легких цепей, что по данным литературных источников, считается неблагоприятным прогностическим признаком [8]. Эти пациенты были отнесены к подгруппам с повышенным риском прогрессии. Им проводился мониторинг 1

раз в три месяца с целью выявления биохимической прогрессии.

Далее мы провели анализ уровней экспрессии aberrантных иммунофенотипических маркеров на клетках опухолевого субстрата костного мозга для пациентов с обеими нозологиями (таблица 7) с целью возможной оценки риска прогрессии.

Таблица 7 — Сравнительная характеристика экспрессии CD-маркеров у пациентов с СП и ММЭП

CD-маркер	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
CD200+ > 20 %	7,1 % (1/14)	17,6 % (3/17)	0,607
CD81+ < 20 %	14,3 % (2/14)	70,6 % (12/17)	0,003
CD56+ > 20 %	21,1 % (4/19)	77,3 % (17/22)	0,001
CD117+ > 20 %	10,5 % (2/19)	14,3 % (3/21)	1,000
CD20+ > 20 %	0 % (0/14)	9,5 % (2/21)	0,506
CD95+ < 20 %	38,9 % (7/18)	95,5 % (21/22)	0,0001

Выявлены статистически значимые различия по ряду иммунофенотипических маркеров. Обращает на себя внимание тот факт, что и у пациентов с СП, и у пациентов с ММЭП выявлено превышение уровня неблагоприятного опухолевого маркера CD56 (у 21,1 и 77,3 % соответственно). Потеря экспрессии CD95 на опухолевых плазматических клетках выявлена у 38,9 % пациентов с СП и у 95,5 % пациентов с ММЭП, что также указывает на неблагоприятный прогноз течения заболевания. Это позволило нам отнести таких пациентов к группе высокого риска с проведением более часто-

го мониторинга для своевременного выявления прогрессии и назначения специфической терапии.

Хромосомные aberrации различной локализации детектированы у 7 пациентов с ММЭП и у 1 пациента с СП и были представлены t(4;14), t(4;16), трисомией 16 хромосомы, делецией 13q, которые коррелировали с высоким риском прогрессии. У пациентов с СП и ММЭП с делецией 13q в течение 3 месяцев выявлена прогрессия заболевания.

У 1 пациентки с ММЭП с выявленной транслокацией t(4;14) и мутацией K-RAS

наблюдалась резистентность при использовании бортезомиб- и леналидомид-содержащих протоколов лечения, фаза плато была достигнута лишь при использовании протокола с алкилирующими препаратами (схема М2 — винкристин, алкеран, циклофосфан, преднизолон с доксорубицином). Наше исследование подтверждает литературные данные о неблагоприятном прогнозе течения заболевания у пациентов с наличием определенных цитогенетических и молекулярно-генетических изменений [9].

При анализе результатов гистологического исследования костного мозга выявлены значимые статистические различия меж-

ду двумя группами по характеру расположения опухолевых плазматических клеток. Так, у пациентов с ММЭП чаще встречалась диффузная инфильтрация опухолевыми плазматическими клетками костного мозга или распределение опухолевых плазматических клеток в виде массивных скоплений, расположенных среди элементов миелопоэза, что не было выявлено у пациентов с СП, где в основном преобладали единичные опухолевые клетки на фоне полиморфно-клеточного костного мозга. В некоторых случаях выявлены единичные скопления плазмоцитов с атипичной структурой на фоне полиморфно-клеточного костного мозга (таблица 8).

Таблица 8 — Расположение опухолевых плазматических клеток при гистологическом исследовании костного мозга

Расположение опухолевых клеток	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
Единичные клетки	13,3 % (2/15)	11,1 % (2/18)	1,000
Диффузное	0 % (0/15)	38,9 % (7/18)	0,009
Скопления	13,3 % (2/15)	50 % (9/18)	0,034

Такие различия связаны с особенностями СП и ММЭП (один очаг поражения при СП и множественное поражение при ММЭП).

Выявлены некоторые отличия в течении заболевания в группах исследования. В группе СП в течение периода наблюдения у 4 пациентов заболевание трансформировалось в симптоматическую ММ. Это были пациенты, которые имели в костном мозге менее 10 % опухолевых плазматических клеток или плазматические клетки с aberrантным фенотипом при аспирационной биопсии. У 8 пациентов отмечалось увеличение количества клональных плазматических клеток при иммуногистохимическом исследовании костного мозга — от единичных до 20 %, расположенных в виде скоплений. Возможно, ввиду такого расположения затруднено распознавание признаков симптоматической миеломы.

Прогрессия заболевания на фоне лечения определена у 4 пациентов с ММЭП, которая выражалась в появлении новых экстрамедуллярных очагов, присоединении поражения почек. У 1 пациентки с наличием делеции 13q и множественными экстрамедуллярными поражениями с инфильтрацией в области малого таза произошла трансформация в острый плазмобластный лейкоз в течение 3 месяцев с последующей гибелью на фоне полной резистентности к проводимому лечению.

У 2 пациентов с ММЭП в течение наблюдения на фоне прогрессии заболевания раз-

вились осложнения, несовместимые с жизнью. У 1 пациентки (45 лет) с наличием t(4;14), неблагоприятных иммунофенотипических маркеров (CD56+ — 98,2 %, CD95+ — 2,1 %) после 5 курсов ХТ (VCD: бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), 2 курсов RD (леналидомид, дексаметазон) не достигнута полная ремиссия и спустя три месяца после проведенной высокодозной ХТ с последующей ауто-ТГСК развился системный рецидив с появлением новых плазмоцитов.

Таким образом, у пациентов с ММЭП заболевание протекает более агрессивно, если выявлены дополнительные факторы неблагоприятного прогноза (транслокации, мутации) или неблагоприятные иммунофенотипические маркеры и заболевание диагностировано в более молодом возрасте.

Что касается СП, то наличие даже минимального количества опухолевых или aberrантных плазматических клеток в костном мозге, ненормальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов, выявление парапротеина является фактором неблагоприятного прогноза, что подтверждается литературными данными [10].

Заключение

В настоящее время имеется очень мало научных публикаций, посвященных сравнительной оценке клинико-лабораторных показателей у пациентов с опухолевыми плазматическими дискразиями — СП и ММЭП.

Две нозологии, сопровождающиеся внекостномозговыми очагами плазмоклеточной инфильтрации, различающиеся количеством опухолевых клеток в костном мозге, имеют общие клинико-лабораторные проявления, связанные с прогрессией этих заболеваний.

Наше исследование еще раз продемонстрировало, что клиническое течение СП и ММЭП при сочетании молодого возраста, наличия транслокаций или мутаций, неблагоприятных иммунофенотипических маркеров характеризуется повышенной частотой прогрессии или развитием резистентности к проводимой терапии.

Учитывая агрессивность и рефрактерность течения этих заболеваний, в настоящее время актуальным является поиск новых факторов прогноза. Включение большего количества пациентов в такие исследования будет способствовать более точной прогностической стратификации и идентификации пациентов с высоким риском прогрессирования с целью выработки тактики ведения таких пациентов и улучшения качества оказываемой медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60. <https://doi.org/10.1056/nejmra1011442>
2. Dore G, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol*. 2009;144(1):86-94. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2008.07421.x>
3. Dimopoulos MA, Hamaos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3(3):255-59. <https://doi.org/10.1007/s11864-002-0015-2>
4. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood*. 2015;126(13):1536-43. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-653261>
5. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A Review for Solitary Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *Sci World J*. vol. 2012, Article ID 895765, 6 pages, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/895765>
6. Weber DM. Solitary Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *Hematology*. 2005;2005(1):373-76. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.373>
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1091-110. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.25117>
8. Любимова НВ, Тимофеев ЮС, Вотякова ОМ, Кушлинский НЕ. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы. *Альманах Клинической Медицины*. 2017;45(2):102-7. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-102-108>
9. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB, Martincorena I, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2014;5(1):2997. <https://doi.org/10.1038/ncomms3997>
10. de Waal EGM, Leene M, Veeger N, Vos HJ, Ong F, Smit WGJM, et al. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population-based registry of the northern Netherlands. *Br J Haematol*. 2016; 175(4):661-67. <https://doi.org/10.1111/bjh.14291>

REFERENCES

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60. <https://doi.org/10.1056/nejmra1011442>
2. Dore G, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol*. 2009;144(1):86-94. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2008.07421.x>
3. Dimopoulos MA, Hamaos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3(3):255-59. <https://doi.org/10.1007/s11864-002-0015-2>
4. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood*. 2015;126(13):1536-43. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-653261>
5. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A Review for Solitary Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *Sci World J*. vol. 2012, Article ID 895765, 6 pages, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/895765>
6. Weber DM. Solitary Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *Hematology*. 2005;2005(1):373-76. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.373>
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1091-110. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.25117>
8. Lyubimova NV, Timofeev YS, Votyakova OM, Kushlinskii NE. Free light chains of immunoglobulins in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Alm Clin Med*. 2017;45(2):102-8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-102-108>. (in Russ.).
9. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB, Martincorena I, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2014;5(1):2997. <https://doi.org/10.1038/ncomms3997>
10. de Waal EGM, Leene M, Veeger N, Vos HJ, Ong F, Smit WGJM, et al. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population-based registry of the northern Netherlands. *Br J Haematol*. 2016;175(4):661-67. <https://doi.org/10.1111/bjh.14291>

Поступила 17.09.2020
Received 17.09.2020

Принята в печать 22.12.2020
Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Козич Жанна Михайловна — к.м.н., врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель; e-mail: jannakozi@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>

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

Пугачева Жанна Никитична — врач лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель; <https://orcid.org/0000-0002-0310-5532>

Жандаров Михаил Юрьевич — врач-патологоанатом лаборатории клеточных технологий ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель; <https://orcid.org/0000-0002-3123-9263>

Смирнова Людмила Алексеевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск; <https://orcid.org/0000-0001-9146-0237>

Автор, ответственный за переписку:

Козич Жанна Михайловна — e-mail: jannakozi@rambler.ru

Information about authors:

Zhanna M. Kozich — Candidate of Medical Science, hematologist at the Hematology Department for Adults of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; e-mail: jannakozi@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>

Victor N. Martinkov — Candidate of Biological Science, Associate Professor, senior researcher at the Laboratory of Molecular Genetics of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

Zhanna N. Pugacheva — physician of laboratory diagnostics at the Clinical Diagnostic Laboratory of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; <https://orcid.org/0000-0002-0310-5532>

Mikhail Yu. Zhandarov — pathologist at the Laboratory of Cellular Technologies of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; <https://orcid.org/0000-0002-3123-9263>

Ludmila A. Smirnova — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Clinical Hematology and Transfusiology of the SIE «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk; <https://orcid.org/0000-0001-9146-0237>

Corresponding author:

Zhanna M. Kozich — e-mail: jannakozi@rambler.ru

Хирургическая анатомия анастомозов пупочной артерии

© А. В. Кузьменко

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить варианты анастомозирования и количество артериальных соустьев пупочной артерии.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 206 трупов мужчин (возраст умерших от 22 до 82 лет) и 113 трупов женщин (возраст умерших от 32 до 93 лет), смерть этих лиц наступила в результате случайных причин, не связанных с патологией органов таза. Для достижения цели исследования применялись метод инъекции сосудов, метод препарирования и статистическая обработка полученных данных.

Результаты. Установлено, что наиболее часто формирование анастомозов пупочной артерии у мужчин и женщин отмечается в проксимальной трети этой артерии, редко — в ее средней трети. Нами выявлено отсутствие линейной связи между размерами диаметров пупочной артерии и размерами диаметров ее артериальных анастомозов у женщин с двух сторон и у мужчин справа, но установлено наличие такой связи у мужчин слева.

Заключение. Проведенное исследование показало, что артериальные анастомозы пупочной артерии у мужчин и женщин имеют определенную закономерность отхождения.

Ключевые слова: пупочная артерия, артериальные анастомозы, полость таза.

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

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Кузьменко АВ. Хирургическая анатомия анастомозов пупочной артерии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:51–56.

Surgical anatomy of anastomoses of the umbilical artery

© Alexander V. Kuzmenko

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to identify the variants of the development of anastomoses and their number in the umbilical artery.

Material and methods. 206 dead bodies of men (22–82 years of age) and 113 dead bodies of women (32–93 years of age) who had died of causes not related to pelvic pathology were used as the material for the study. The preparation method, vascular injection method, and statistical method were used to achieve the objective.

Results. It has been established that the anastomoses of the umbilical artery in both the men and women are most often found in the proximal third of the artery, significantly more rarely — in its middle third. We have determined no linear correlation between the sizes of the diameters of the umbilical artery and the sizes of the diameters of its arterial anastomoses on both the sides of the pelvic cavity in the females and on the right side in the males but have found such a correlation on the left side in the males.

Conclusion. The performed study has demonstrated that anastomoses of the umbilical artery in males and in females have a definite pattern of their origination.

Key words: umbilical artery, arterial anastomoses, pelvic cavity.

Author contributions: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: author declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Kuzmenko AV. Surgical anatomy of anastomoses of the umbilical artery. *Health and ecology Issues*. 2020;4:51–56. (in Russ.)

Введение

Совершенствование техники оперативных приемов, которые выполняются на ветвях внутренней подвздошной артерии (ВПА) и ее ветвях, поддерживает высокий интерес специалистов к исследованию вариантной анатомии этих сосудов [1–4]. Пупочная артерия (ПА) является одной из очень важных ветвей а. *iliaca interna*, так как она является стабильным источником формирования верхней мочепузырной артерии (ВМА) и в некоторых случаях – маточной (МА) и нижней мочепузырной (НМА) артерий [5, 6]. В связи с этим а. *umbilicalis* может вовлекаться в эндоваскулярные оперативные вмешательства как при лечении патологических состояний отходящих от нее артерий, так и при лечении опухолей мочевого пузыря, матки и предстательной железы.

Обращает на себя внимание тот факт, что при достаточно тщательной наработке специалистами обширного материала по вариантной анатомии ПА и ее ветвей данные по описанию коллатералей этой артерии остаются фрагментарными. Отсутствие систематизированной информации по артериальным анастомозам а. *umbilicalis* ограничивает у оперирующих в полости малого таза хирургов представление о возможностях коллатерального кровотока этой области.

Таким образом, остаются актуальными исследования, направленные на получение данных по вариантной анатомии коллатерального русла ПА.

Цель исследования

Установить варианты анастомозирования и количество артериальных соустьев пупочной артерии.

Материал и методы

Для получения данных по вариантам анастомозирования и количеству артериальных соустьев ПА были отпрепарированы ветви ВПА вместе с их коллатералами на 206 нефиксированных трупах мужчин (возраст умерших от 22 до 82 лет) и на 113 нефиксированных трупах женщин (возраст умерших от 32 до 93 лет) с обеих сторон полости таза. С целью измерения длин выделенных сосудов использовали штангенциркуль ШЦ-II-150, а для установления значений их диаметров применяли микрометр МК-63. Все инструменты прошли специализированную метрологическую поверку в республиканском унитарном пред-

приятии «Витебский центр стандартизации, метрологии и сертификации». Полученный материал собран в соответствии с законодательством Республики Беларусь и одобрен этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета.

В зависимости от толщины развития подкожной жировой клетчатки у мужчин и женщин применяли два вида оперативных доступов, отличных друг от друга. При наличии тонкого слоя подкожной жировой клетчатки переднюю стенку живота рассекли с помощью полной срединной лапаротомии. Оперативный доступ выполняли от уровня мечевидного отростка грудины до лобкового симфиза. Необходимо отметить, что в пределах разреза кожи проводили рассечение подкожной клетчатки, поверхностной фасции, белой линии живота, поперечной фасции живота, слоя предбрюшинной клетчатки и переднего листка париетальной брюшины. В случае обнаружения выраженной подкожной жировой клетчатки оперативный доступ выполняли от уровня передней верхней подвздошной ости к точке, соответствующей нижнему краю десятого ребра на одной из половин туловища. Затем разрез продолжали до уровня мечевидного отростка грудины. Заключительную часть оперативного доступа проводили от передней верхней подвздошной ости параллельно паховой складке кожи до наружного края прямой мышцы живота. На противоположной половине туловища рассечение передней стенки живота осуществляли симметрично по отношению к предыдущему доступу. При таком разрезе появляется возможность выкраивания лоскута из кожи и глубже расположенных мягких тканей передней стенки полости брюшины, что нивелирует сложности работы через линейный разрез с толстым слоем подкожной жировой клетчатки. Затем смещали органы полости брюшины по направлению к диафрагме и осуществляли рассечение заднего листка париетальной брюшины и последовательно выделяли бифуркацию аорты, а также общую, наружную и внутреннюю подвздошные артерии. Рядом с местом отхождения общей и наружной подвздошных артерий накладывали зажимы Федорова, после чего пунктировали шприцем а. *iliaca communis* и вводили в нее 50–60 мл раствора красной туши. Введение контраста значительно повышало степень визуализации ветвей ВПА и их интрапелвических анастомозов.

Препарирование ветвей ВПА начинали со смещения в медиальную сторону задне-

го листка париетальной брюшины и снятия с помощью анатомических или офтальмологических пинцетов и сосудистых ножниц соединительной ткани с а. iliaca interna и ПА на одной из половин полости таза. Затем последовательно выделяли следующие артерии: ВМА, НМА, МА, запирающую (ЗА), среднюю прямокишечную (СПА), внутреннюю половую (ВПоА), нижнюю ягодичную (НЯА), верхнюю ягодичную (ВЯА), подвздошно-поясничную (ППА) и боковую крестцовую (БКА). В дополнение к этому выделяли все артериальные анастомозы, отходящие от а. umbilicalis.

Статистическую обработку цифровых данных осуществляли в среде специализированного пакета MedStat (лицензионная версия № 3, серийный номер MS 000050). Для определения вида распределения (подчиняющегося нормальному закону или отличающегося от него) полученных числовых вариационных рядов проводили вычисление W-критерия Шапиро-Уилка. После завершения расчетов было установлено, что все вариационные ряды подчиняются нормальному закону распределения. Затем проводили вычисления значений средних длин и диаметров ПА и ее артериальных анастомозов вместе с определением для них доверительных интервалов (ДИ). Для проведения сравнительной оценки между величинами длин и диаметров а. umbilicalis и ее коллатеральных ветвей у мужчин и женщин рассчитывали T-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. С целью выявления корреляционной связи между увеличением диаметра ПА у людей обоего пола и увеличением диаметров ее артериальных сосудов рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (R).

Результаты и обсуждение

В ходе проведения анализа полученных числовых данных результатов нашего исследования установлено, что размер средней длины ПА у мужчин на правой половине таза равняется 11,6 см при ДИ = (9,9; 13,3) см, а размер среднего диаметра этой артерии — 5,2 мм при ДИ = (4,4; 6,0) мм. При этом среднее значение длины артериальных анастомозов а. umbilicalis составляет 1,3 см при ДИ = (0,8; 1,8) см, а размер среднего диаметра этих коллатералей — 1,3 мм при ДИ = (1,1; 1,5) мм.

ПА формировала анастомозы справа у мужчин со следующими артериями: с СПА

в — 2,9 % случаев (6 препаратов), с НМА и с ВМА — в 1,9 % случаев (по 4 препарата). Необходимо подчеркнуть, что при этом общее количество коллатералей а. umbilicalis составило 14 сосудов. Обращает на себя внимание тот факт, что 92,9 % анастомозов (13 препаратов) располагались в проксимальной трети ПА и 7,1 % коллатералей (1 препарат) — в средней трети этой артерии. В целом на правой половине таза у мужчин а. umbilicalis анастомозировала в 6,8 % случаев.

В ходе проведения сравнительной характеристики средних величин диаметров ПА у мужчин справа и ее артериальных анастомозов выявлено, что существует статистически значимые отличия между ними (значение критерия Стьюдента равняется $T = 10,5$ при $p < 0,001$). Полученный результат показывает, что средний диаметр а. umbilicalis достоверно превышает величину среднего диаметра ее внутритазовых артериальных коллатералей. При расчете коэффициента корреляции Пирсона установлено, что линейная корреляционная связь между значениями диаметров ПА у мужчин справа и ее анастомозов отсутствует ($R = 0,101$ при $p = 0,732$). Таким образом, с увеличением диаметра а. umbilicalis не следует ожидать линейного возрастания величины диаметра артериальных сосудов этой артерии.

Установлено, что размер средней длины ПА у мужчин на левой половине таза равняется 11,0 см при ДИ = (9,5; 12,5) см, а размер среднего диаметра этой артерии — 4,8 мм при ДИ = (3,7; 5,9) мм. При этом среднее значение длины артериальных анастомозов а. umbilicalis составляет 1,1 см при ДИ = (0,8; 1,4) см, а размер среднего диаметра этих коллатералей — 1,6 мм при ДИ = (1,0; 2,2) мм.

На нашем материале ПА формировала коллатерали слева у мужчин со следующими артериями: с ВМА — в 2,9 % случаев (6 препаратов) (рисунок 1), с СПА — в 1,0 % случаев (2 препарата), с НМА и с ЗА — в 0,5 % случаев (по 1 препарату). Следует отметить, что при этом общее количество коллатералей а. umbilicalis составило 10 сосудов. Необходимо подчеркнуть, что 90,0 % анастомозов (9 препаратов) располагались в проксимальной трети ПА и 10,0 % коллатералей (1 препарат) — в средней трети этой артерии. В целом на левой половине таза у мужчин а. umbilicalis анастомозировала в 4,9 % случаев.

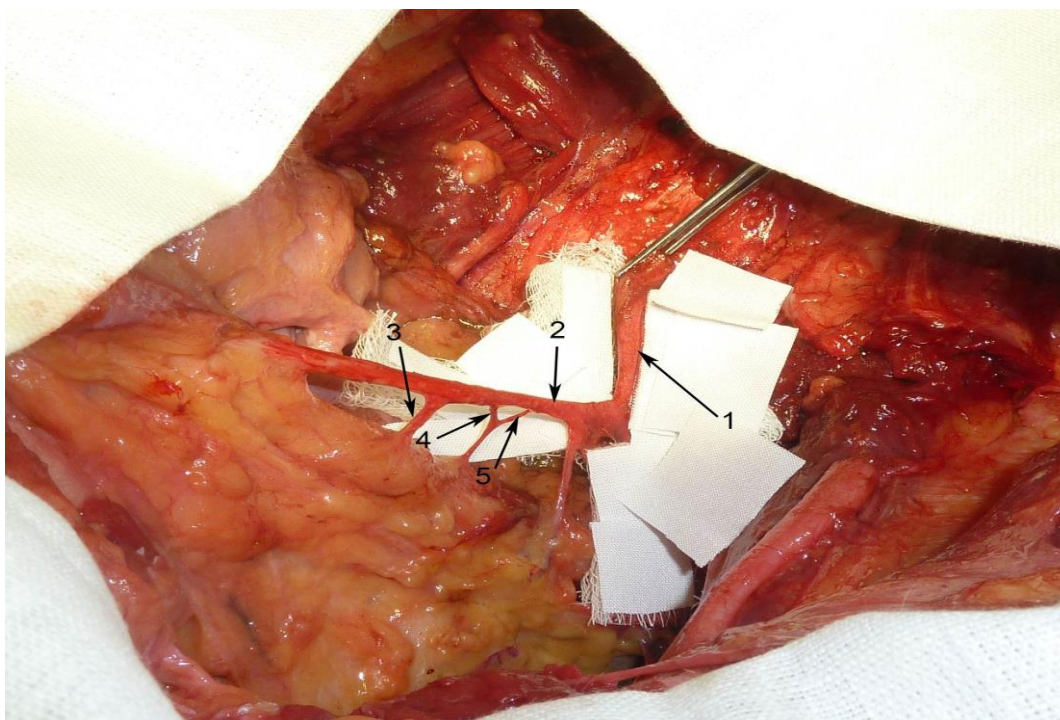


Рисунок 1 — Артерии и анастомоз на левой половине полости таза 40-летнего мужчины:
1 — внутренняя подвздошная артерия; 2 — пупочная артерия; 3 — дистальная верхняя мочепузырная артерия; 4 — проксимальная верхняя мочепузырная артерия; 5 — анастомоз между проксимальной верхней мочепузырной и пупочной артериями

При проведении сравнительной характеристики средних величин диаметров ПА у мужчин слева и ее артериальных анастомозов выявлено, что существуют статистически значимые отличия между ними (значение критерия Стьюдента равняется $T = 5,8$ при $p < 0,001$). Полученный результат показывает, что средний диаметр а. umbilicalis достоверно превышает величину среднего диаметра ее внутритазовых артериальных коллатералей. При расчете коэффициента корреляции Пирсона установлено, что существует линейная корреляционная связь между значениями диаметров ПА у мужчин слева и ее анастомозов ($R = 0,657$ при $p = 0,04$). Таким образом, с увеличением диаметра а. umbilicalis следует ожидать линейного возрастания величины диаметра артериальных коллатералей этой артерии.

На нашем материале установлено, что размер средней длины ПА у женщин на правой половине таза равняется 11,2 см при ДИ = (9,2; 13,2) см, а размер среднего диаметра этой артерии — 3,8 мм при ДИ = (2,8; 4,9) мм. При этом среднее значение длины артериальных анастомозов а. umbilicalis составляет 1,5 см при ДИ = (1,0; 2,0) см, а размер среднего диаметра этих коллатералей — 1,5 мм при ДИ = (1,1; 1,9) мм.

ПА формировала анастомозы справа у женщин со следующими артериями: с МА —

в 4,4 % случаев (5 препаратов) (рисунок 2), с ВМА — в 2,7 % случаев (3 препарата). Необходимо подчеркнуть, что при этом общее количество коллатералей а. umbilicalis составило 8 сосудов. Обращает на себя внимание тот факт, что 75,0 % анастомозов (6 препаратов) располагались в проксимальной трети ПА и 25,0 % коллатералей (1 препарат) — в средней трети этой артерии. В целом на правой половине таза у женщин а. umbilicalis анастомозировала в 7,1 % случаев.

В ходе проведения сравнительной характеристики средних величин диаметров ПА у женщин справа и ее артериальных анастомозов выявлено, что существуют статистически значимые отличия между ними (значение критерия Стьюдента равняется $T = 5,06$ при $p < 0,001$). Полученный результат показывает, что средний диаметр а. umbilicalis достоверно превышает величину среднего диаметра ее внутритазовых артериальных коллатералей. При расчете коэффициента корреляции Пирсона установлено, что линейная корреляционная связь между значениями диаметров ПА у женщин справа и ее анастомозов отсутствует ($R = 0,128$ при $p = 0,76$). Таким образом, с увеличением диаметра а. umbilicalis не отмечается линейное возрастание величины диаметра артериальных сосудов этой артерии.

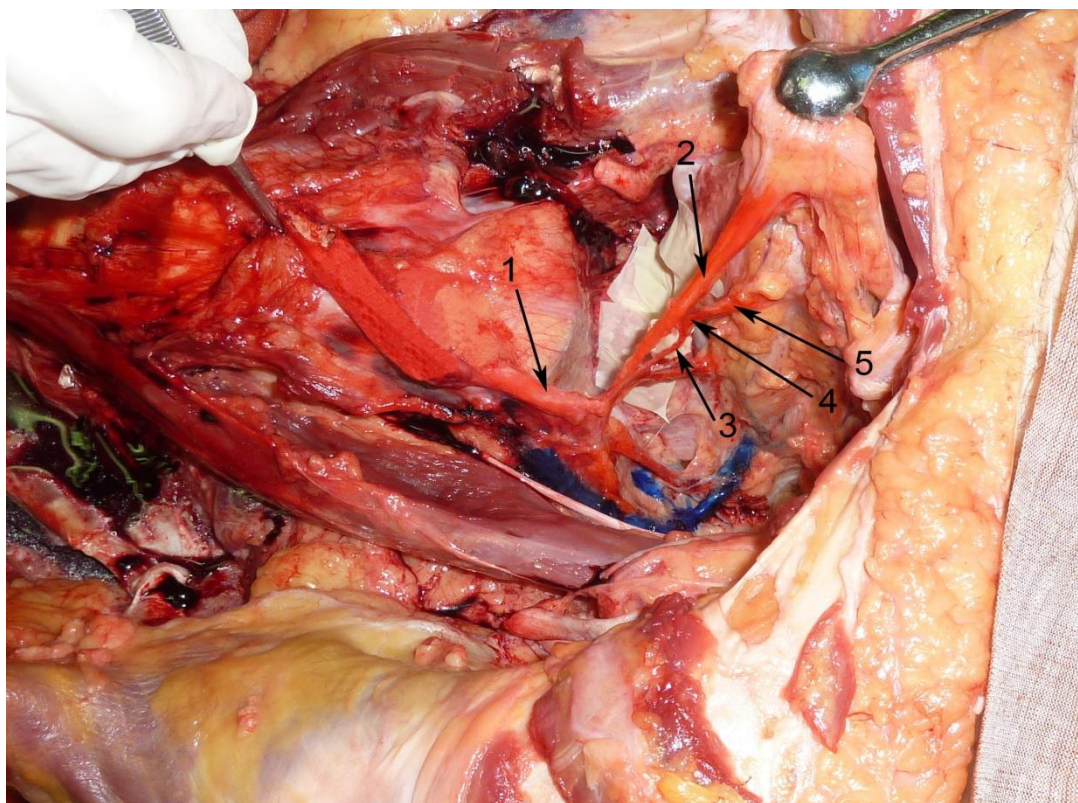


Рисунок 2 — Артерии и анастомоз на правой половине полости таза 67-летней женщины: 1 — внутренняя подвздошная артерия; 2 — пупочная артерия; 3 — анастомоз между маточной и пупочной артериями; 4 — маточная артерия; 5 — место перехода маточной артерии на матку

В ходе проведения анализа полученных нами числовых данных установлено, что размер средней длины ПА у женщин на левой половине таза равняется 11,1 см при ДИ = (9,9; 12,3) см, а размер среднего диаметра этой артерии — 5,3 мм при ДИ = (4,3; 6,3) мм. При этом среднее значение длины артериальных анастомозов а. umbilicalis составляет 1,7 см при ДИ = (1,4; 2,0) см, а размер среднего диаметра этих коллатералей — 1,9 мм при ДИ = (1,5; 2,4) мм.

ПА формировала анастомозы слева у женщин со следующими артериями: с МА — в 6,2 % случаев (7 препаратов), с ВМА — в 3,5 % случаев (4 препарата), с НМА — в 1,8 % случаев (2 препарата), с ВПоЛА — в 0,9 % случаев (1 препарат). При этом общее количество коллатералей а. umbilicalis составило 14 сосудов. Обращает на себя внимание тот факт, что 92,9 % анастомозов (13 препаратов) располагались в проксимальной трети ПА и 7,1 % коллатералей (1 препарат) — в средней трети этой артерии. В целом на левой половине таза у женщин а. umbilicalis анастомозировала в 12,4 % случаев.

При проведении сравнительной характеристики средних величин диаметров ПА у женщин слева и ее артериальных анастомозов выявлено, что существует статистически значимые отличия между ними

(значение критерия Стьюдента равняется $T = 6,74$ при $p < 0,001$). Полученный результат показывает, что средний диаметр а. umbilicalis достоверно превышает величину среднего диаметра ее внутритазовых артериальных коллатералей. При расчете коэффициента корреляции Пирсона установлено, что отсутствует линейная корреляционная связь между значениями диаметров ПА у женщин слева и ее анастомозов ($R = 0,098$ при $p = 0,74$). Таким образом, с увеличением диаметра а. umbilicalis не констатируется линейное возрастание величины диаметра артериальных коллатералей этой артерии.

Результаты нашего исследования показали, что подавляющее большинство анастомозов ПА вне зависимости от пола локализуются в проксимальной трети этой артерии. Поэтому при эндоваскулярных оперативных вмешательствах на МА и ВМА для профилактики реканализации лечебных эмболов в этих артериях одним из дополнительных действий в составе оперативного приема может быть окклюзия проксимальной части а. umbilicalis. В тех случаях, когда а. uterina и а. vesicalis superior не анастомозируют с ВПоЛА и СПА, эмболизация проксимальной трети ПА будет обеспечивать высокий лечебный эффект.

Заключение

1. Артериальные анастомозы ПА у людей обоего пола преимущественно встречаются в проксимальной трети этой артерии. Значительно реже формирование этих коллатералей отмечается в средней трети а. umbilicalis.

2. Линейная корреляционная связь между размерами диаметров ПА и размерами диаметров ее коллатералей отсутствует у женщин и у мужчин справа, но обнаружена у лиц мужского пола на левой половине таза.

3. Среднее значение диаметра а. umbilicalis у мужчин и женщин превышает среднее значение диаметра ее анастомотических ветвей на статистически значимом уровне различия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Selcuk I, Uzuner B, Bodac E, Baykus Y, Akar B, Gungor T. Step-by-step ligation of the internal iliac artery. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019;20(2):123-28. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0124>
2. Mamatha H, Hemalatha B, Vinodini P, Sylvan A, Souza D, Suhani S. Anatomical study on the variations in the branching pattern of internal iliac artery. *Indian J Surg.* 2015;77:248-52. <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0785-0>
3. Kigata T, Shibata H. Anatomical variations of the arterial branches from the rat iliac arteries. *J Ver Med Sci.* 2019;81(1):1-8. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0405>

4. Fander J, Buttner M, Kielstein H, Bergner S. A missing posterior division of the internal iliac artery. *EJVES Short Rep.* 2018;40:18-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejvssr.2018.08.004>
5. Кованов ВВ, Аникина ТИ. Хирургическая анатомия артерий человека. Москва, РФ: Медицина; 1974. 360 с.
6. Минеев КИ. Клинико-морфологические аспекты перевязки сосудов таза. Свердловск, РФ: Изд. Урал. ун-та; 1990. 180 с.

REFERENCES

1. Selcuk I, Uzuner B, Boduc E, Baykus Y, Akar B, Gungor T. Step-by-step ligation of the internal iliac artery. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019;20(2):123-28. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0124>
2. Mamatha H, Hemalatha B, Vinodini P, Sylvan A, Souza D, Suhani S. Anatomical study on the variations in the branching pattern of internal iliac artery. *Indian J Surg.* 2015;77:248-52. <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0785-0>
3. Kigata T, Shibata H. Anatomical variations of the arterial branches from the rat iliac arteries. *J Ver Med Sci.* 2019;81(1):1-8. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0405>
4. Fander J, Buttner M, Kielstein H, Bergner S. A missing posterior division of the internal iliac artery. *EJVES Short Rep.* 2018;40:18-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejvssr.2018.08.004>
5. Kovanov VV, Anikina TI. Hirurgicheskaya anatomia arteriy cheloveka. Moskva, RF: Medicina; 1974. 360 p. (in Russ.)
6. Mineev KP. Klinikomorfologicheskie aspekty pereviazki sosudov taza. Sverdlovsk, RF: Izd. Ural. univer; 1990. 180 p. (in Russ.)

Поступила 17.06.2020

Received 17.06.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Кузьменко Александр Викторович — к.м.н., доцент кафедры анатомии человека УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: alexxx3800@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0116-7481>

Автор ответственный за переписку:

Кузьменко Александр Викторович — e-mail: alexxx3800@mail.ru

Information about authors:

Alexander V. Kuzmenko — Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of Human Anatomy of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: alexxx3800@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0116-7481>

Corresponding author:

Alexander V. Kuzmenko — e-mail: alexxx3800@mail.ru

Патологический континуум при пояснично-крестцовых лигаментозах: сопоставление данных сонографических и гистологических исследований

© А. М. Юрковский

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать сонографические критерии, позволяющие определить стадию патологического континуума при пояснично-крестцовых лигаментозах.

Материал и методы. Проведено сопоставление данных сонографии с результатами морфологических исследований образцов подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок у 100 трупов. Возрастной диапазон исследованных субъектов — 25–90 лет. Среди них было 64 мужчины (средний возраст — $62,4 \pm 11,8$ года) и 36 женщин (средний возраст — $58,8 \pm 15,1$ года). Сонография образцов связок осуществлялась в В-режиме с использованием технологии Multi-Slice View (ультразвуковой сканер Voluson 730 Expert и Toshiba Aplio XG, частоты сканирования — 16–18 МГц).

Результаты. Определен сонографический паттерн, присущий стадии адаптивных изменений, стадии потенциально обратимых изменений и стадии необратимых изменений.

Заключение. Сонография может применяться для достаточно точной оценки стадии патологического континуума при пояснично-крестцовых лигаментозах.

Ключевые слова: подвздошно-поясничная связка, задняя длинная крестцово-подвздошная связка, крестцово-бугорная связка, гистопатологические изменения, боль в нижней части спины.

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

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Юрковский АМ. Патологический континуум при пояснично-крестцовых лигаментозах: сопоставление данных сонографических и гистологических исследований. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:57–65.

Pathologic continuum in lumbosacral ligamentosis: comparison of sonographic and histologic data

© Alexei M. Yurkovskiy

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to establish sonographic criteria allowing determining the stage of the pathologic continuum in lumbosacral ligamentosis.

Material and methods. The sonographic data were compared with the results of the morphological studies of the samples of the iliolumbar ligaments, long dorsal sacroiliac ligaments, and sacrotuberous ligaments in 100 corpses. The age range of the studied subjects was 25–90 years. Among them, there were 64 men (average age 62.4 ± 11.8 years) and 36 women (average age 58.8 ± 15.1 years). Sonography of the ligament samples was performed in B-mode and using Multi-Slice View technology (Voluson 730 Expert and Toshiba Aplio XG ultrasound scanner, scanning frequency — 16–18 MHz).

Results. A sonographic pattern inherent in the stage of adaptive changes, the stage of potentially reversible changes, and the stage of irreversible changes has been determined.

Conclusion. Sonography can be used for a sufficiently accurate assessment of the stage of the pathologic continuum in lumbosacral ligamentosis.

Key words: iliolumbar ligament, long dorsal sacroiliac ligament, sacrotuberous ligament, histopathologic changes, low back pain.

Author contributions: research concept and design, collecting material and creating a database, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Yurkovskiy AM. Pathologic continuum in lumbosacral ligamentosis: comparison of sonographic and histological data. *Health and ecology Issues*. 2020;4:57–65. (In Russ.)

Введение

Согласно данным рандомизированных исследований, удельный вес патологии связок в структуре возможных причин синдрома боли в нижней части спины (синдрома БНЧС) достигает 46,9 % [1]. При этом риск возникновения указанного синдрома зависит от выраженности имеющихся в связках (на момент перегрузки) пояснично-крестцового отдела позвоночника «фоновых» дистрофических изменений (лигаментоза) [2], а исход — от стадии патологического континуума [3].

Отсюда и необходимость в разработке критериев, которые бы позволили определять стадию патологического континуума и, соответственно, выбирать адекватную тактику ведения пациентов с лигамент-индуцированным синдромом БНЧС. Наиболее удобным вариантом решения этой проблемы является сопоставление данных морфологических и сонографических исследований.

Цель исследования

Разработать сонографические критерии, позволяющие определить стадию патологического континуума при пояснично-крестцовых лигаментозах.

Материал и методы

Проведено сопоставление данных сонографии с результатами морфологических исследований образцов подвздошно-поясничных связок (ППС), задних длинных крестцово-подвздошных связок (ЗДКПС) и крестцово-бугорных связок (КБС) у 100 трупов. Возрастной диапазон исследованных субъектов — 25–90 лет. Среди них было 64 мужчины (средний возраст — $62,4 \pm 11,8$ года) и 36 женщин (средний возраст — $58,8 \pm 15,1$ года).

Сонография: морфометрия и оценка структуры связок осуществлялись при помощи ультразвуковых сканеров Voluson 730 и Toshiba Aplio XG (частоты сканирования — 16–18 МГц, режим сканирования — В-режим с использованием технологии Multi-Slice View). Морфологическая оценка: мор-

фометрия (ППС и КБС — объем/дорсовентральный размер в области дистальной трети, ЗДКПС — толщина в средней трети); гистологическая оценка (стандартная процедура парафиновой проводки, окраска гематоксилин-эозином, ШИК-реакция, окраска по Ван Гизону, микроскопия в проходящем свете на большом увеличении ($\times 400$), оценка выраженности дистрофических изменений по шкале Bonar) [3].

Методы статистического анализа: ROC-анализ (чувствительность, специфичность, индекс Юдена, качество прогностической модели) и определение каппы Кохена (воспроизводимость методики).

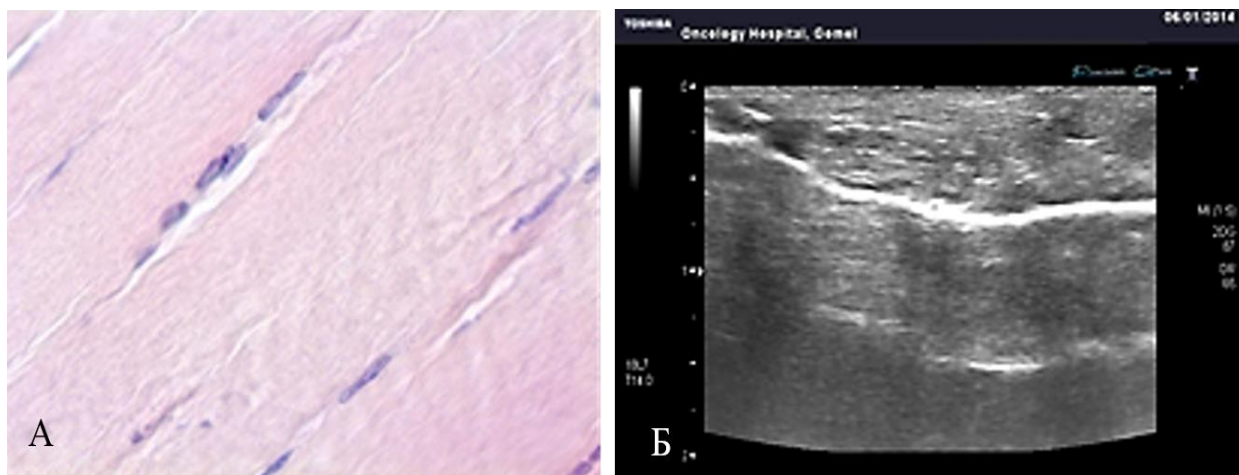
Результаты и обсуждение

Подвздошно-поясничные связки. Изменениям, расцененным как стадия адаптивных изменений [2], соответствовала следующая сонографическая картина: незначительное и относительно равномерное увеличение объема/дорсовентрального размера связки (менее 1/5 относительно контрлатеральной, что согласуется с данными лучевых исследований [4]), фасцикулярный паттерн был не изменен.

Указанному варианту соно-паттерна соответствовали следующие гистологические данные: разделение отдельных волокон с сохранением целостности связки (рисунок 1).

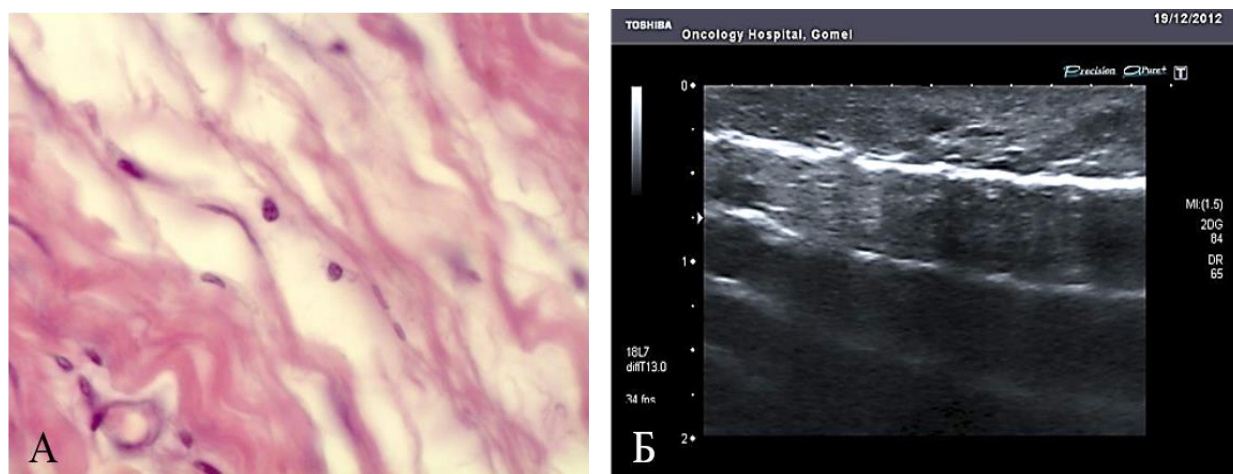
Изменениям, расцененным как стадия потенциально обратимых изменений, соответствовала следующая сонографическая картина: увеличение объема/дорсовентрального размера связки (менее 1/5 относительно контрлатеральной, что согласуется с данными лучевых исследований [4]), фрагментарная дезорганизация фасцикулярного паттерна, участки дистрофии межучасточного вещества в виде мелких локусов пониженной эхогенности.

Указанному варианту соно-паттерна соответствовали следующие гистологические данные: нарушение структуры коллагеновых волокон и их разделение; округление ядер клеток фибробластического дифферона и наличие видимой цитоплазмы; наличие видимых кровеносных сосудов (1–2 в 10 полях зрения) между волокнами (рисунок 2).



А — микрофотография ППС (оценка 5 баллов по шкале Bonar), окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$: немного увеличенные, округляющиеся ядра клеток фибробластического дифферона, определяется малое количество цитоплазмы, разделение отдельных волокон, сохранение четкости их границ;
Б — сонограмма: неизмененный фасцикулярный паттерн связки

Рисунок 1 — ППС. Гистологические и сонографические сопоставления в стадию адаптивных изменений



А — микрофотография ППС (оценка 7 баллов по шкале Bonar), окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$: разделение коллагеновых волокон, округление ядер клеток фибробластического дифферона;
Б — сонограмма: дезорганизация фасцикулярного паттерна, участки дистрофии межпуточного вещества (стрелки)

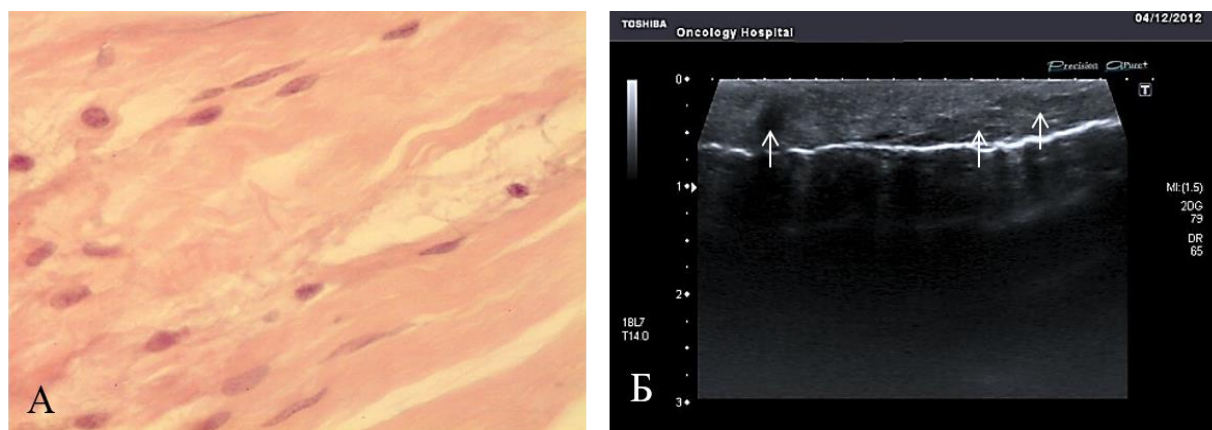
Рисунок 2 — ППС. Гистологические и сонографические сопоставления в стадию потенциально обратимых изменений

Изменениям, расцененным как стадия необратимых изменений соответствовала следующая сонографическая картина: неравномерное увеличение объема/дорсовентрального размера связки (более 1/5 относительно контрлатеральной), дезорганизация фасцикулярного паттерна, дистрофия межпуточного вещества в виде единичных крупных или множества мелких локусов пониженной эхогенности.

Указанному варианту соно-паттерна соответствовали следующие гистологические данные: нарушение дифференцировки коллагеновых волокон; уменьшение количества

клеток фибробластического дифферона, округление их ядер и наличие обильной цитоплазмы; наличие видимых кровеносных сосудов (более 2 в 10 полях зрения) между волокнами (рисунок 3).

Оценка прогностической силы модели, разработанной для определения стадии патологического континуума (рисунок 4): при изменениях, характерных для стадии обратимых и необратимых дистрофических изменений — хорошая (AUC — 0,75, 95 % ДИ — 0,53–0,9, $p = 0,006$; индекс Юдена — 0,45); для стадии адаптивных изменений — неудовлетворительная.



А — микрофотография ППС (оценка 9 баллов по шкале Bonag), окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$: нарушение дифференцировки волокон, уменьшение количества клеток фибробластического дифферона, округление их ядер; Б — сонограмма: дезорганизация фасцикулярного паттерна, участки дистрофии межучточного вещества (стрелки)

Рисунок 3 — ППС. Гистологические и сонографические сопоставления в стадию необратимых изменений

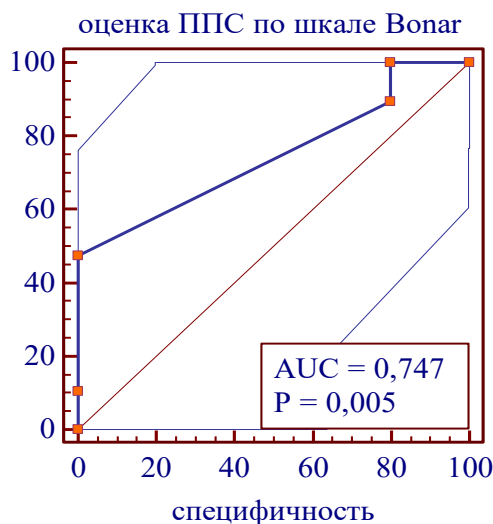


Рисунок 4 — ППС. AUC в стадию обратимых изменений

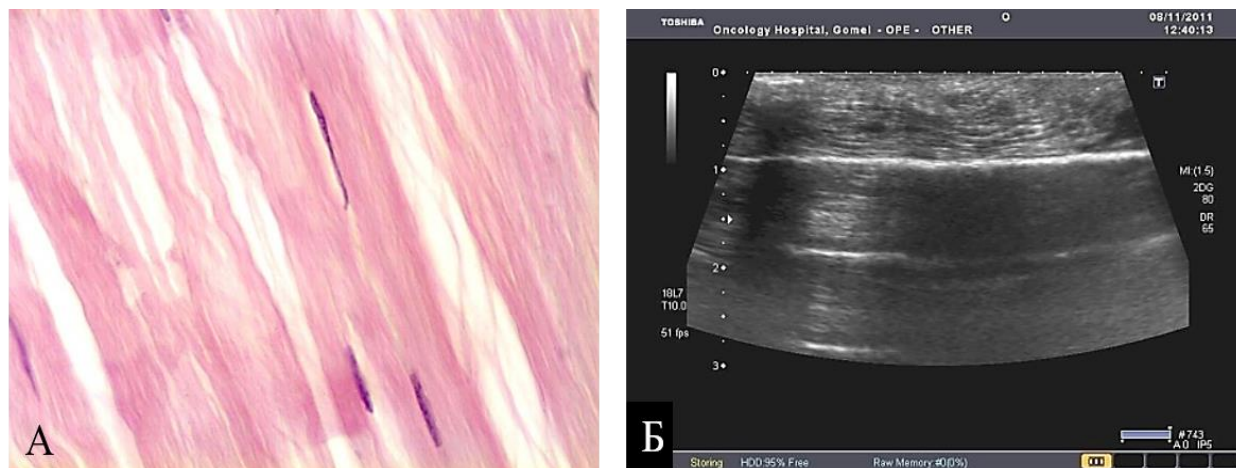
Неудовлетворительное качество прогностической модели в стадию адаптивных изменений, судя по всему, является следствием высокой инцидентности жировой дистрофии у субъектов старше 50 лет (жировая дистрофия способна заметно менять и эхогенность, и экоструктуру ППС).

Задние длинные крестцово-подвздошные связки. Изменениям, расцененным как стадия адаптивных изменений, соответствовала следующая сонографическая картина: незначительное и равномерное увеличение толщины связки (менее 1/5 относительно контрлатеральной, что согласуется с данными других авторов [5]).

Указанному варианту соно-паттерна соответствовали следующие гистологические данные: разделение отдельных волокон с сохранением целостности связки (рисунок 5).

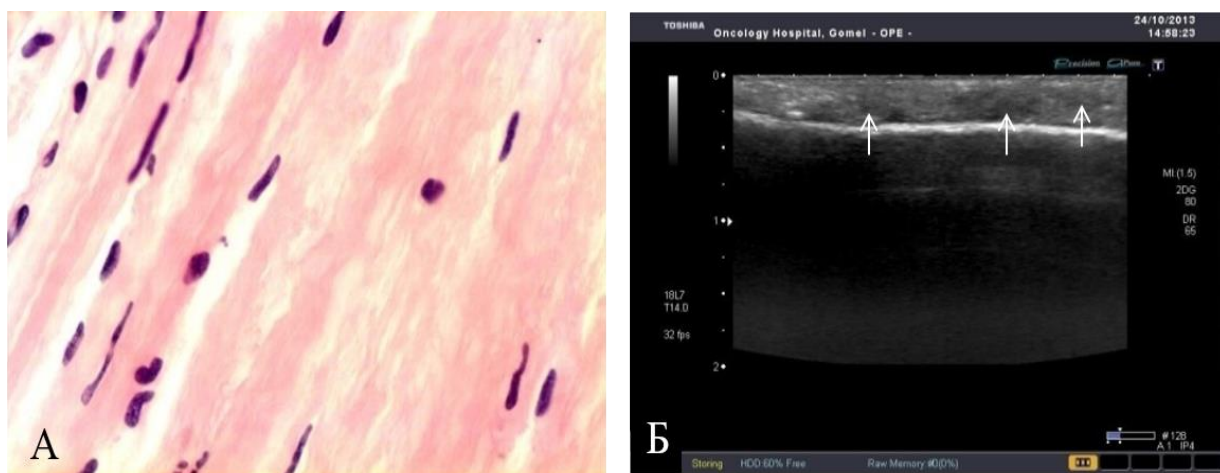
Изменениям, расцененным как стадия потенциально обратимых изменений, соответствовала следующая сонографическая картина: утолщение (преимущественно в средней трети) связки (менее 1/5 относительно контрлатеральной, что согласуется с данными лучевых исследований [4]), фрагментарная дезорганизация фасцикулярного паттерна, мелкие гипозоногенные участки дистрофии межучточного вещества.

Указанному варианту соно-паттерна соответствовали следующие гистологические данные: нарушение дифференцировки коллагеновых волокон и их разделение; округление ядер клеток фибробластического дифферона, наличие видимой цитоплазмы; наличие кровеносных сосудов (1–2 в 10 полях зрения) между волокнами коллагена (рисунок 6).



А — микрофотография ЗДКПС (оценка 6 баллов по шкале Bonar), окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$: незначительно увеличенные, округляющиеся ядра клеток фибробластического дифферона, малое количество цитоплазмы, разделение отдельных волокон с сохранением их четкости;
Б — сонограмма: неизменный фасцикулярный паттерн

Рисунок 5 — ЗДКПС. Гистологические и сонографические сопоставления в стадию адаптивных изменений



А — микрофотография ЗДКПС (оценка 7 баллов по шкале Bonar), окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$: разделение коллагеновых волокон, округление ядер клеток фибробластического дифферона;
Б — сонограмма: дезорганизация фасцикулярного паттерна, мелкие участки дистрофии межучного вещества (стрелки)

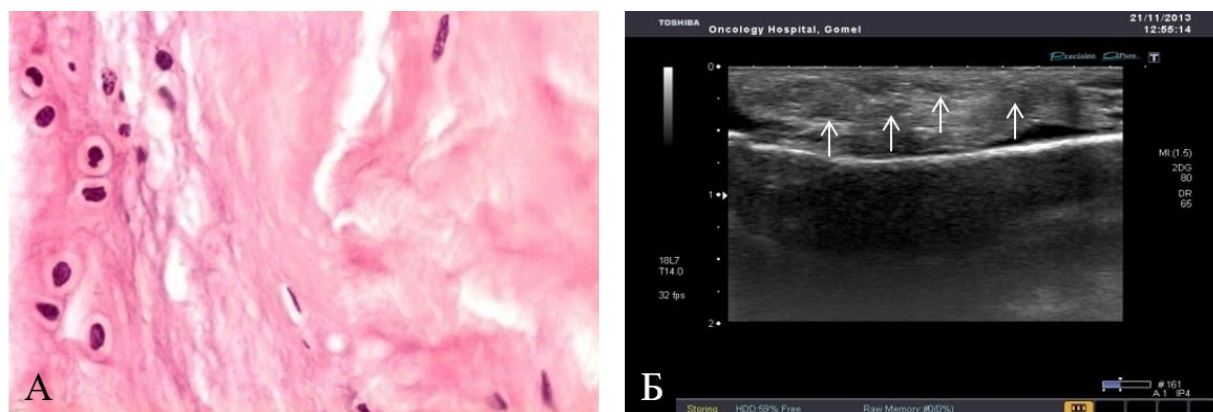
Рисунок 6 — ЗДКПС. Гистологические и сонографические сопоставления в стадию потенциально обратимых изменений

Изменениям, расцененным как стадия необратимых изменений, соответствовала следующая сонографическая картина: распространенное утолщение связки (менее 1/5 относительно контрлатеральной, что также согласуется с результатами лучевых исследований [4, 5]), распространенная дезорганизация фасцикулярного паттерна, множественные участки дистрофии межучного вещества пониженной эхогенности.

Указанному варианту соно-паттерна соответствовали следующие гистологические данные: нарушение дифференцировки коллагеновых волокон; уменьшение количества клеток фибробластического

дифферона, округление их ядер и наличие обильной цитоплазмы; наличие видимых кровеносных сосудов (более 2 в 10 полях зрения) между волокнами коллагена (рисунок 7).

Оценка прогностической силы модели, разработанной в результате сопоставлений сонографических и гистологических данных и использованной для определения стадии патологического континуума: в стадию обратимых и необратимых изменений — хорошая (AUC — 0,93, 95 % ДИ — 0,71–0,98, $p = 0,001$; индекс Юдена — 0,83); в стадию адаптивных изменений — средняя (рисунок 8).



А — микрофотография ЗДКПС (оценка 9 баллов по шкале Bonar), окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$: нарушение дифференцировки коллагеновых волокон, уменьшение количества клеток фибробластического дифферона, округление их ядер; Б — сонограмма: дезорганизация фасцикулярного паттерна, множественные участки дистрофии межучного вещества (стрелки)

Рисунок 7 — ЗДКПС. Гистологические и сонографические сопоставления в стадию необратимых изменений

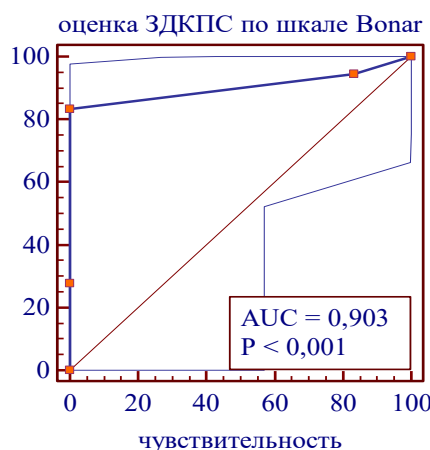


Рисунок 8 — ЗДКПС. AUC в стадию обратимых изменений

Есть основание полагать, что причиной среднего качества прогностической модели в стадию адаптивных изменений являются некоторые особенности ее строения (в средней трети связка состоит из волокон собственно связки, волокон апоневроза мышцы, выпрямляющей спину, волокон апоневроза большой ягодичной мышцы и волокон глубокого фасциального листка) [5, 6].

Все перечисленное может создавать так называемый феномен «слоистости», который может быть ошибочно расценен как признак сохранения фасцикулярного паттерна связки.

Крестцово-бугорные связки. Изменениям, расцененным как стадия адаптивных изменений, соответствовала следующая сонографическая картина: незначительное увеличение дорсовентрального размера связки в области дистальной трети (менее 1/5 относительно контрлатеральной), неизмененный фасцикулярный паттерн.

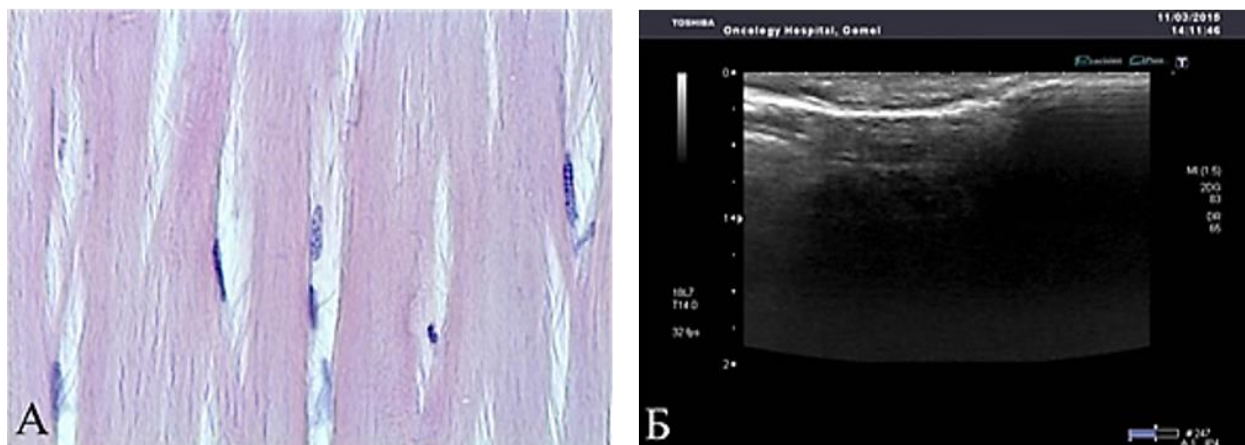
Указанному варианту соно-паттерна соответствовали следующие гистологические данные: разделение отдельных волокон с сохранением целостности связки (рисунок 9).

Изменениям, расцененным как стадия потенциально обратимых изменений, соответствовала следующая сонографическая картина: незначительное фрагментарное увеличение дорсовентрального размера связки в области ее дистального сегмента (менее 1/5 относительно контрлатеральной связки, что также, как и в предыдущих случаях, согласуется с данными лучевых исследований [4]), фрагментарная дезорганизация фасцикулярного паттерна, участки дистрофии межучного вещества в виде множественных мелких локусов пониженной эхогенности, микрокальцинаты в пределах связки (у субъектов 60 лет и старше).

Указанному варианту соно-паттерна соответствовали следующие гистологические данные: нарушение дифференци-

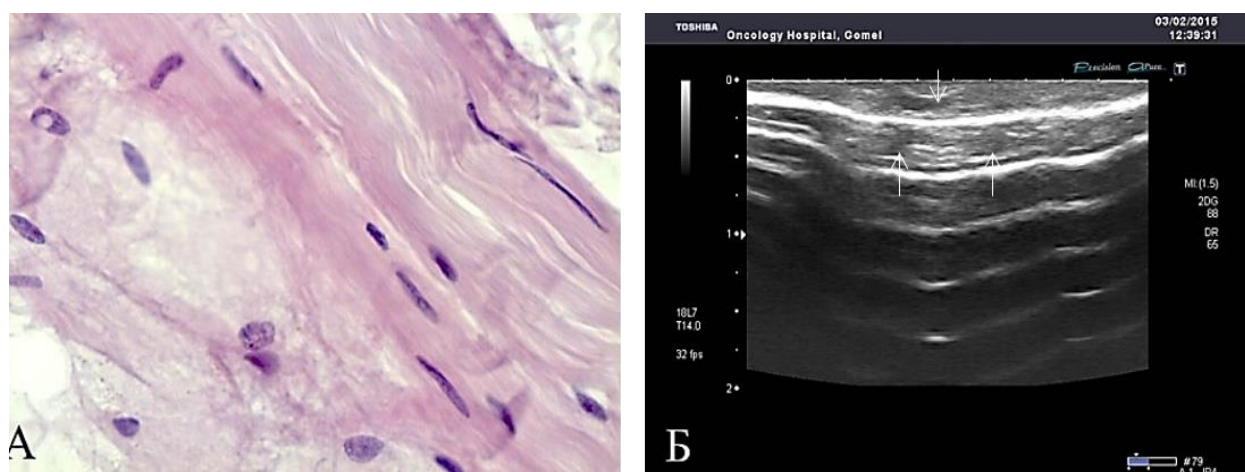
ровки коллагеновых волокон, их разделение; округление ядер клеток фибробластического дифферона и наличие видимой

цитоплазмы; наличие видимых сосудов (1–2 в 10 полях зрения) между волокнами коллагена (рисунок 10).



А — микрофотография КБС (оценка 6 баллов по шкале Bonar), окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$: незначительно увеличенные, округляющиеся ядра клеток фибробластического дифферона, малое количество цитоплазмы, разделение отдельных волокон с сохранением их четкости;
Б — сонограмма: неизмененный фасцикулярный паттерн

Рисунок 9 — КБС. Гистологические и сонографические сопоставления в стадию адаптивных изменений



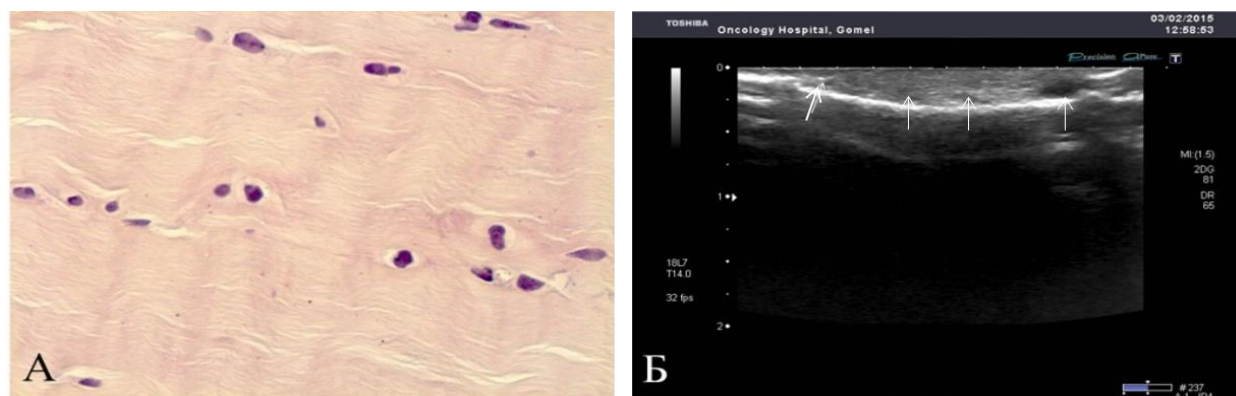
А — микрофотография КБС (оценка 8 баллов по шкале Bonar), окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$: разделение коллагеновых волокон, округление ядер клеток фибробластического дифферона;
Б — сонограмма: дезорганизация фасцикулярного паттерна, участки дистрофии межпозвоночного вещества (стрелки)

Рисунок 10 — КБС. Гистологические и сонографические сопоставления в стадию потенциально обратимых изменений

Изменениям, расцененным как стадия необратимых изменений, соответствовала следующая сонографическая картина: распространенное увеличение дорсовентрального размера связки в области ее дистального сегмента (более $1/5$ относительно контрлатеральной), обширные участки дезорганизации фасцикулярного паттерна, участки дистрофии межпозвоночного вещества в виде множественных мелких (при возраст-ассоциированных изменениях) или же одиночных крупных (при изменениях, вы-

званных функциональной перегрузкой) локусов пониженной эхогенности.

Указанному варианту оценки по шкале Bonar соответствовали следующие гистологические данные: исчезновение дифференцировки коллагеновых волокон, уменьшение количества клеток фибробластического дифферона, округление их ядер и наличие обильной цитоплазмы; наличие видимых кровеносных сосудов (более 2 сосудов в 10 полях зрения) между волокнами коллагена (рисунок 11).



А — микрофотография КБС (оценка 9 баллов по шкале Bonag), окраска гематоксин-эозином, ув. $\times 400$: исчезновение дифференцировки коллагеновых волокон, уменьшение количества клеток фибробластического дифферона, округление их ядер; Б — сонограмма: распространенная дезорганизация фасцикулярного паттерна, участки дистрофии межзубчатого вещества (тонкие стрелки), микрокальцинат (толстая стрелка)

Рисунок 11 — КБС. Гистологические и сонографические сопоставления в стадию необратимых изменений

Оценки прогностической силы модели, разработанной для определения стадии патологического континуума (рисунок 12): при изменениях, характерных для стадии обратимых и необратимых изменений — хорошая ($AUC = 0,83$, 95 % ДИ — $0,63-0,95$, $p = 0,001$; индекс Юдена — $0,67$); при изменениях, характерных для стадии адаптивных изменений — средняя.

Причиной среднего качества прогностической модели в стадию адаптивных изменений КБС, скорее всего, являются особенности ее строения (волокна связки, прежде чем прикрепиться к седалищному бугру, перекручиваются). Как следствие, указанные особенности могут приводить к появлению на сонограммах гипоехогенных локусов с нечеткими контурами вследствие эффекта анизотропии.

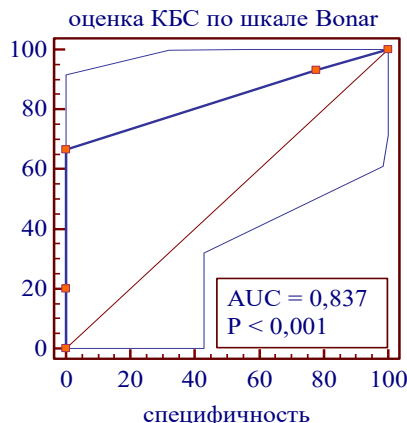


Рисунок 12 — КБС. AUC в стадию обратимых изменений

Выводы

1. Сонография может применяться для достаточно точной оценки стадии патологического континуума при пояснично-крестцовых лигаментозах.
2. Выявляемые при этом в ППС, ЗДКПС и КБС изменения носят однотипный характер.
3. Стадии адаптивных изменений будут соответствовать следующие изменения: незначительное и относительно равномерное увеличение объема и/или дорсовентрального размера связки (менее $1/5$ отно-

сительно контрлатеральной связки), отсутствие участков дезорганизации фасцикулярного паттерна. Данному варианту сонопаттерна соответствуют следующие гистологические изменения: разделение отдельных коллагеновых волокон с сохранением целостности связки (гистологическая оценка по шкале Bonag — 4–6 баллов).

4. Стадии обратимых изменений будут соответствовать следующие изменения: незначительное увеличение объема и/или дорсовентрального размера связки (менее $1/5$ относительно сопоставимого сегмента

контралатеральной связки), фрагментарная (ограниченная) дезорганизация фасцикулярного паттерна, наличие участков дистрофии межучасточного вещества в виде мелких локусов пониженной экзогенности, локальный остеопороз в области энтеза. Данному варианту соно-паттерна соответствуют следующие гистологические изменения: нарушение дифференцировки коллагеновых волокон, их разделение, округление ядер клеток фибробластического дифферона, наличие видимой цитоплазмы и кровеносных сосудов (1–2 в 10 полях зрения) между волокнами (гистологическая оценка по шкале Bonar — 7–8 баллов).

Стадии необратимых изменений будут соответствовать следующие изменения: пространственное увеличение объема и/или дорсовентрального размера связки (более 1/5 либо относительно сопоставимого сегмента контралатеральной связки), распространенная (обширные участки) дезорганизация фасцикулярного паттерна, наличие участков дистрофии межучасточного вещества в виде крупных одиночных или множества мелких локусов пониженной экзогенности, выраженный локальный остеопороз, остеосклероз и/или периостальная реакция. Данному варианту соно-паттерна соответствуют следующие гистологические данные: исчезновение дифференцировки коллагеновых волокон, уменьшение количества клеток фибробластического дифферона, округление их ядер и наличие обильной цитоплазмы; наличие кровеносных сосудов (более 2 в 10 полях зрения) между волокнами (гистологическая оценка по шкале Bonar ≥ 9 баллов).

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 do-

mains? *Phys. Ther.* 2013;93(1):32-40. doi: 10.2522/ptj.20120216

2. Yurkovskiy AM, Achinovich SL. Differential diagnostics of age-related dystrophic changes and changes arising from functional overuse in lumbosacral ligaments. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2019;61(3):76-79.
3. Юрковский АМ. Есть ли патологический континуум при повреждениях подвздошно-поясничной связки? *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2012; 34(4):27-32.
4. Юрковский АМ. Комплексная лучевая диагностика лигаментозов при синдроме боли в нижней части спины. *Мед. Новости.* 2019;8:50-54.
5. Михайлов АН, Назаренко ИВ. Лучевая диагностика лигаментоза задней длинной крестцово-подвздошной связки. *Новости Мед.-Биол. Наук.* 2019;19(1):74-80.
6. Назаренко, И. В. Лигаментоз задней длинной крестцово-подвздошной связки: нерешенные вопросы лучевой диагностики. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2017;52(2):4-7.

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. Yurkovskiy AM. Est li patologicheskij kontinuum pri povrezhdeniyah podvzdoshno-poyasnichnoj svyazki? *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2012;4(34):27-32.
3. Yurkovskiy AM, Achinovich SL. Differential diagnostics of age-related dystrophic changes and changes arising from functional overuse in lumbosacral ligaments. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2019;61(3):76-79. (in Russ.)
4. Yurkovskiy AM. Kompleksnaya lucheovaya diagnostika ligamentozov pri sindrome boli v nizhnej chasti spiny. *Med. Novosti.* 2019;8:50-54. (in Russ.)
5. Mikhajlov AN, Nazarenko IV. Luchevaya diagnostika ligamentoz zadnej dlinnoj krestczovo-podvzdoshnoj svyazki. *Novosti Med.-Biol. Nauk.* 2019;19(1):74-80. (in Russ.)
6. Nazarenko IV. Ligamentoz zadnej dlinnoj krestczovo-podvzdoshnoj svyazki: nereshenny'e voprosy luchevoj diagnostiki. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2017;52(2):4-7. (in Russ.)

Поступила 23.09.2020

Received 23.09.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Юрковский Алексей Михайлович — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 3 с курсом лучевой диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: yurkovsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

Автор, ответственный за переписку:

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

Information about authors:

Alexei M. Yurkovskiy — Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No.3 with the course of Radiation Diagnostics of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: yurkovsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

Corresponding author:

Aliaxe M. Yurkovskiy — e-mail: yurkovsky@mail.ru

Интраоперационный гемодинамический контроль периферической циркуляции в определении хирургической тактики при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей

© С. Ю. Гороховский^{1,2}, А. А. Лызикив¹, М. А. Каплан¹, В. Е. Тихманович¹

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

²У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить результаты коррекции хронической артериальной недостаточности нижних конечностей при использовании инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля периферической циркуляции и влияние данного метода на выбор хирургической тактики.

Материал и методы. Проведено сравнение результатов реваскуляризации у пациентов двух сопоставимых групп: в 1-й группе вмешательства выполнялись под инвазивным интраоперационным контролем состояния периферической циркуляции в дополнение к ангиографии, для пациентов 2-й группы решение об объеме коррекции принималось на основании ангиографии без интраоперационной функциональной оценки.

Результаты. Использование указанного метода позволило уменьшить протяженность выполненных реконструкций: 90 мм (80; 125) в 1-й группе в сравнении с 70 мм (112,5; 247,5) ($p = 0,018$) во 2-й при сопоставимом удовлетворительном результате. Послеоперационные значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) в 1-й и 2-й группах составили 0,86 (0,78; 1) и 0,8 (0,7; 0,86) соответственно, что сопряжено с удовлетворительным прогнозом у таких пациентов.

Заключение. Использование инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля позволяет уменьшить объем реконструкции при многоуровневых поражениях с достижением удовлетворительного клинического результата.

Ключевые слова: периферическая гемодинамика, функциональная оценка, инвазивный гемодинамический контроль, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей.

Вклад авторов: Гороховский С.Ю., Лызикив А.А., Каплан М.А., Тихманович В.Е.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: работа выполнялась в рамках финансируемой из средств Гомельского областного исполнительного комитета темы НИР «Разработать метод местного лечения трофических язв сосудистой этиологии с использованием биodeградируемых материалов», № госрегистрации 20192872 от 30.10.2019 г.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Гороховский С.Ю., Лызикив А.А., Каплан М.А., Тихманович В.Е. Интраоперационный гемодинамический контроль периферической циркуляции в определении хирургической тактики при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;4:66–72.

Intraoperative hemodynamic monitoring of peripheral circulation in surgical decision making in lower extremity arterial disease

© Sergey Yu. Gorokhovskiy^{1,2}, Alexei A. Lyzikov¹, Mark L. Kaplan¹, Victor E. Tihmanovich¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Cardiology Center, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the results of correction of lower extremity arterial disease using invasive intraoperative hemodynamic monitoring of peripheral circulation and to assess the influence of this method on selection of surgical tactics.

Material and methods. The outcomes of revascularization were compared in patients of two comparable groups: the patients of the first group had undergone interventions under intraoperative hemodynamic monitoring of peripheral circulation in addition to angiography, and for the patients of the second group a decision about the extent of correction had been made on the basis of angiography without intraoperative functional evaluation.

Results. The application of the above method made it possible to decrease the length of the performed reconstructions: 90 mm (80; 125) in the first group vs. 70 mm (112.5; 247.5) ($p = 0.018$) in the second group with a comparable satisfactory outcome. The postoperative ABI values after the interventions in the first and second groups amounted to 0.86 (0.78; 1) and 0.8 (0.7; 0.86), respectively, which was associated with a favorable clinical prognosis in these patients.

Conclusion. The use of invasive intraoperative hemodynamic monitoring makes it possible to decrease the extent of reconstructions in multisegment lesions with the achievement of a satisfactory clinical outcome.

Key words: *peripheral hemodynamics, functional evaluation, invasive hemodynamic monitoring, chronic lower extremity arterial disease.*

Author contributions: research concept and design, collecting material and creating a database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: the study was conducted within a research project of the Investment Foundation Program of the Gomel Regional Executive Committee «Creating a method of local treatment of trophic angiogenic ulcers with biodegradable materials» (Registration No.20192872 - 30.10.2019)

FOR CITATION:

Gorokhovskiy SYu, Lyzikov AA, Kaplan ML, Tihmanovich VE. Intraoperative hemodynamic monitoring of peripheral circulation in surgical decision making in lower extremity arterial disease. *Health and ecology Issues*. 2020;4:66–72. (in Russ.)

Введение

Хронические облитерирующие заболевания периферических артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) представляют значительную научно-практическую проблему ввиду своей распространенности, существенно ограничивая качество жизни пациентов и вызывая угрозу потери конечности при критической ишемии. Вариабельность анатомических вариантов поражения, многообразие путей коллатеральной компенсации делают диагностику заболевания, оценку прогноза, решение вопроса о тактике и объеме хирургической реконструкции сложной задачей, требующей применения современных диагностических инструментальных методов.

Большинство традиционных диагностических подходов основаны на сугубо анатомической оценке распространенности и выраженности поражения и в случае мультифокального распространения не дают точного представления о функциональном вкладе того или иного поражения в периферическую циркуляцию, не позволяют проводить интраоперационный мониторинг периферической гемодинамики для определения объема и оценки эффективности восстановления кровотока при реконструктивных вмешательствах различного вида, что часто является причиной коррекции всех анатомически пораженных сегментов и, следовательно, необоснованного увеличения объема операции.

В коронарном русле интерпретация значимости коронарного стеноза на основании визуальной оценки [1] недостаточно достоверно отражает функциональное значение поражения, приводя к ошибочной лечебной тактике.

В исследовании FAME 2, результаты которого были представлены в 2016 году [2], показано, что у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий рутинное измерение FFR (фракционного резерва кровотока) во время процедуры чрескожной коронарной реваскуляризации (ЧКВ), в сравнении со стандартной процедурой реваскуляризации, значительно уменьшает частоту достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть, повторная реваскуляризация и инфаркт миокарда) в течение 5 лет, поскольку функциональная оценка коронарного русла для планирования ЧКВ позволяет переоценить как визуально «значимые», так и пограничные стенозы.

Кроме того, FFR после стентирования является независимым предиктором повторной реваскуляризации в целевом сосуде в течение 6 месяцев [3].

Таким образом, исследования FAME в кардиологии создали основу новой парадигмы, при которой фокус при визуализации коронарных артерий сместился с оценки анатомических характеристик в сторону определения влияния поражений на перфузию миокарда. Ограничения техник, основанных на сугубо анатомической интерпретации данных, побудили заняться

развитием физиологических подходов для оценки тяжести коронарных стенозов.

Несмотря на то, что проводники — сенсоры для определения трансстенотического градиента впервые были применены в исследовании на периферических артериях [4], гемодинамические измерения в периферической циркуляции получили значительно меньшее распространение.

Поскольку функциональная оценка является критической в определении объема вмешательства и прогнозировании исходов ХОЗАНК, то указанные ограничения стандартных диагностических подходов диктуют необходимость поиска простого и выполнимого метода в дополнение к анатомическим инструментам оценки периферической циркуляции, основанного на гемодинамических измерениях в периферическом сосудистом русле, который будет позволять принимать решение о целесообразности, объеме и модальности реконструкции, оценивать ее эффективность в условиях проведения открытой либо эндоваскулярной реконструкции.

Цель исследования

Оценить результаты коррекции хронической артериальной недостаточности нижних конечностей при использовании инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля периферической циркуляции.

Материал и методы

Были изучены результаты лечения пациентов, поступивших для хирургического лечения в отделение хирургии сосудов У «Гомельский областной клинический кардиологический центр» в 2019–2020 гг. с многоуровневым поражением артерий нижних конечностей. При определении степени хронической артериальной недостаточности (ХАН) использовали классификацию Покровского — Fontaine (1986), были выполнены дуплексное сканирование артерий ног с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), мультиспиральная КТ-ангиография. Объем поражения, протяженность и предпочтительная методика реваскуляризации определялись с учетом действующих рекомендаций TASC II [5] и Европейской ассоциации кардиологов [6]. В ходе исследования были сформированы две группы (таблица 1). В 1-й группе вмешательства выполнялись под инвазивным интраоперационным гемодинамическим контролем состояния периферической циркуляции в дополнение к ангиографи-

ческому исследованию, пациентам 2-й группы контроль эффективности и решение об объеме вмешательства осуществлялись на основании ангиографических данных без интраоперационной функциональной оценки.

Интраоперационный гемодинамический контроль проводился при помощи инвазивного мониторинга артериального давления в одной из периферических артерий голени (задней или передней большеберцовой артерии) через артериальный катетер, установленный ретроградно пункционно по Селдингеру под контролем ультразвукового исследования. Одновременный инвазивный контроль системного артериального давления на лучевой артерии позволял рассчитать отношение дистального систолического артериального давления (в периферическом русле) к систолическому системному, что соответствовало значению инвазивного ЛПИ и при оценке значимости стеноза нивелировало влияние системного артериального давления (САД) на периферическую циркуляцию. Увеличение инвазивного ЛПИ на 0,1 и более либо при наличии критической ишемии нижних конечностей (КИНК) и исходном ЛПИ менее 0,5, достижение послеоперационных значений более 0,5 расценивались как клинически значимые изменения и служили одним из критериев принятия решения об объеме и эффективности реваскуляризации.

Реконструктивные эндоваскулярные вмешательства выполнены по стандартной методике, необходимость имплантации стента при поражении бедренно-подколенного и берцового сегментов оценивалась после ангиографического контроля эффективности баллонной ангиопластики, при поражениях подвздошного сегмента выполнялось первичное стентирование. При гибридном подходе эндоваскулярный и хирургический этапы выполнялись этапно, последовательность этапов планировалась исходя из особенностей хирургического и эндоваскулярного доступа и характеристики поражений.

Контроль эффективности процедуры у всех пациентов оценивался на вторые сутки после оперативного лечения на основании клинических данных и определения ЛПИ. Для сравнительного анализа количественных параметров групп исследования до и после лечения использовался Wilcoxon Matched Pairs Test с указанием уровня статистической значимости — p . Для оценки сопоставимости групп использовался точный тест Фишера и тест Манна-Уитни с указанием уровня статистической значимости — p . Статистически значимыми различия считались при $p < 0.05$.

Таблица 1 — Характеристика пациентов групп исследования

Показатели	Группа с гемодинамическим контролем (n = 20)	Группа без гемодинамического контроля (n = 15)
Возраст, лет	62,5 (58,8; 69,3)	58 (54; 69,5)
Мужчины, %	16 (80)	8 (53,3)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	27,8 (23; 30,6)	25,8 (23,7; 28,5)
Артериальная гипертензия (АГ), %	17 (85)	14 (93,3)
Сахарный диабет (СД), %	7 (35)	8 (53,3)
Инсулин, %	4 (20)	4 (26,7)
Курение, %	14 (70)	8 (53,5)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), %	19 (95)	9 (60)
Хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), %	9 (45)	6 (40)
Нарушение функции почек, %	6 (30)	6 (40)
Перемежающая хромота (ПХ), %	19 (95)	15 (100)
Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), %	10 (50)	10 (66,7)
ЛПИ до вмешательства	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,6)
ХАН до операции (по Fontaine-Покровскому)		
2а (%)	0	1 (6,7)
2b (%)	10 (50)	4 (26,7)
3 (%)	4 (20)	8 (53,3)
4 (%)	6 (30)	2 (13,3)
Характеристика поражений		
TASC II A, %	2 (10)	1 (6,7)
TASC II B, %	3 (15)	2 (13,3)
TASC II C, %	8 (40)	4 (26,7)
TASC II D, %	7 (35)	8 (53,3)

Группы статистически не отличались по возрасту ($p = 0,242$), полу ($p = 0,144$), ИМТ ($p = 0,638$), наличию ХНМК ($p = 1$), наличию нарушений функции почек ($p = 0,721$), а также иным факторам риска заболевания: АГ ($p = 0,619$), СД ($p = 0,32$). Пациенты в группе гемодинамического мониторинга чаще страдали ИБС ($p = 0,02$), а также чаще являлись активными курильщиками ($p = 0,018$). Пациенты не имели достоверных различий по клиническим вариантам течения заболевания: ПХ ($p = 1$),

КИНК ($p = 0,49$), локализации поражения: поражение поверхностной бедренной артерии ($p = 0,419$), наличие поражения в подколенно-берцовом сегменте ($p = 0,721$). Также поражения у пациентов двух групп не отличались по выраженности кальциноза ($p = 0,32$).

Результаты и обсуждение

Результаты лечения пациентов групп исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Лечебная тактика и результаты лечения

Показатели	Группа с гемодинамическим контролем (n = 20)	Группа без гемодинамического контроля (n = 15)
Количество пораженных сегментов	43	28
Количество реваскуляризованных сегментов	23	24
Коэффициент реваскуляризации	0,5 (0,5; 0,54)	1 (0,83; 1)
Баллонная ангиопластика, %	12 (60)	12 (80)
Длина сегментов, подвергнутых реваскуляризации, мм	90 (80; 125)	170 (112,5; 247,5)
Стентирование, %	11 (55)	5 (33,3)
Гибридные вмешательства, %	2 (10)	2 (13,3)
ЛПИ после вмешательства	0,86 (0,78; 1)	0,8 (0,7; 0,86)

Перед выполнением оперативных вмешательств количество пораженных сегментов в сравниваемых группах статистически не различалось ($U = 113$, $U_{кр} = 90$, $p = 0,22$).

В ходе выполненных вмешательств (ангиопластика, стентирование, гибридная реваскуляризация) у пациентов в группе без дополнительного мониторинга было реваску-

ляризировано 24 из 28 сегментов (85,7 %), в группе мониторинга — 23 из 43 сегментов (53,5 %). Данные различия являлись статистически значимыми ($p = 0,0054$).

Для оценки объема коррекции нами был введен коэффициент реваскуляризации, который рассчитывается как отношение числа скорректированных сегментов к числу пораженных. Его значение в группах статистически значимо различалось ($p = 0,0014$): в группе без гемодинамического контроля — 1 (0,83; 1) и 0,5 (0,5; 0,54) — в группе с гемодинамическим контролем (рисунок 1).

В тактике реваскуляризации — выполнении баллонной ангиопластики, стентирования либо гибридного подхода — в группах не выявлено статистически достоверных различий ($p = 0,281$, $p = 0,3$, $p = 1$ соответственно). В обеих группах проведенное лечение привело к статистически

значимым ($p < 0,05$) изменениям ЛПИ (рисунок 2), что свидетельствует о результативности вмешательств.

Значение ЛПИ после оперативного вмешательства в группе мониторинга составило 0,86 (0,78; 1) и 0,8 (0,7; 0,86) — в группе без мониторинга, что сопряжено с удовлетворительным прогнозом у таких пациентов.

Указанные результаты вмешательств были достигнуты при наличии статистически достоверной разницы в суммарной длине сегментов, подвергнутых реваскуляризации в группах: она оказалась меньше в группе с дополнительным гемодинамическим мониторингом — 90 мм (80; 125) в сравнении со 2-й группой — 170 мм (112,5; 247,5), $p = 0,018$. Значение суммарной длины реваскуляризованных сегментов в группах представлено на рисунке 3.

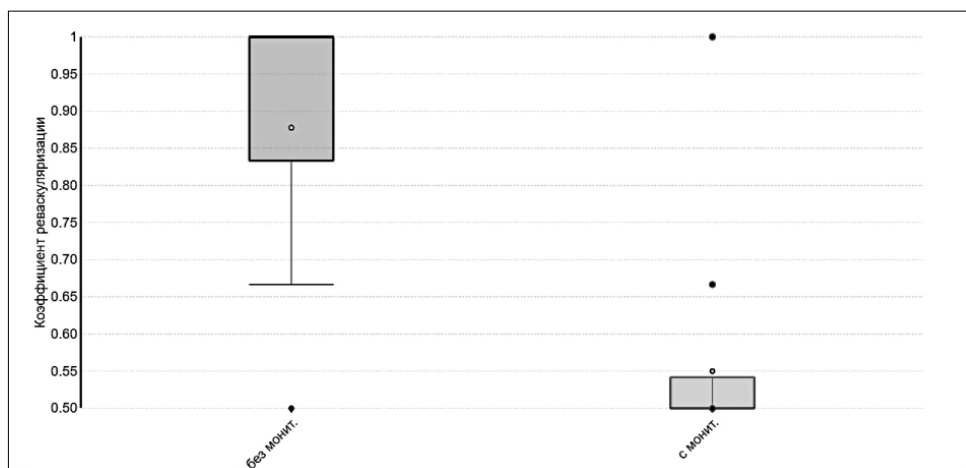


Рисунок 1 — Значение коэффициента реваскуляризации в группах

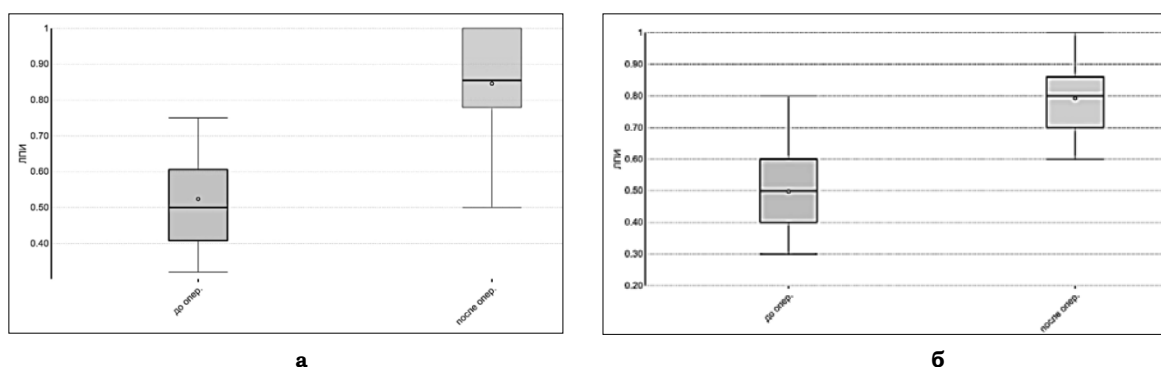


Рисунок 2 — Динамика ЛПИ у пациентов групп исследования:
а — без мониторинга; б — с мониторингом

Выводы

1. Метод инвазивного интраоперационного контроля состояния периферической циркуляции позволяет получать информацию о состоянии периферической

циркуляции, эффективности выполненных процедур реваскуляризации в реальном времени, что позволяет скорректировать объем вмешательства.

2. Коэффициент реваскуляризации в группе с гемодинамическим контролем был

статистически значимо ($p = 0,0014$) ниже, чем в группе без гемодинамического контроля (0,5 (0,5; 0,54) и 1 (0,83; 1) соответственно). Значение ЛПИ после оперативного вмешательства в группе без гемодинамического контроля составило 0,8 (0,7; 0,86) и 0,86 (0,78; 1) — в группе с контролем, что позволяет утверждать, что применение интраоперационного гемодинамического контроля способствует сокращению в 2 раза объема хирургической коррекции для достижения сопоставимого результата.

3. В проведенном исследовании использование указанного метода помогло уменьшить протяженность выполненных реконструкций: 90 мм (80; 125) в 1-й группе и 170 мм (112,5; 247,5) во 2-й ($p = 0,018$), что позволяет в будущем рассчитывать на снижение частоты рестенозов корригированных сегментов.

ЛИТЕРАТУРА

- Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, Feldman MD, Mehran R, Messenger JC, Grines CL, Dean LS, Kern MJ, Klein LW. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: A consensus statement of the society of cardiovascular angiography and interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;(83):509-18. doi: 10.1002/ccd.25222. Epub 2013 Nov 13
- Xaplanteris P, Fournier S, Nico H, Pijls J, Fearon WF, Barbato E, Pim A, Tonino L, Thomas Engström T, Kääb S, Dambrink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Fröbert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irmpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbühler M, Jüni P, De Bruyne B. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med.* 2018 Jul 19;379(3):250-59. doi: 10.1056/NEJMoa1803538. Epub 2018 May 22
- Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B, Fractional Flow Reserve Post-Stent Registry I: Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation.* 2002;(105):2950-54. doi: 10.1161/01.cir.0000020547.92091.76
- Abildgaard A, Klow NE. A pressure-recording guidewire for measuring arterial transstenotic gradients: in vivo validation. *Acad Radiol.* 1995; 2(1):53-60. doi: 10.1016/s1076-6332(05)80247-8
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007;(45):5-67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Aboyans V, Ricco JB, Marie-Louise EL, Bartelink, Bjorck M, Brodmann M Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor A, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) – Web Addenda. *European Heart Journal.* 2018; 39(9):763-821. [cited 2019 Feb 2]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/9/763/4095038#117576840/html>

REFERENCES

- Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, Feldman MD, Mehran R, Messenger JC, Grines CL, Dean LS, Kern MJ, Klein LW. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: A consensus statement of the society of cardiovascular angiography and interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;(83):509-18. doi: 10.1002/ccd.25222. Epub 2013 Nov 13
- Xaplanteris P, Fournier S, Nico H, Pijls J, Fearon WF, Barbato E, Pim A, Tonino L, Thomas Engström T, Kääb S, Dambrink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Fröbert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irmpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbühler M, Jüni P, De Bruyne B. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018;(19);379(3):250-59. doi: 10.1056/NEJMoa1803538. Epub 2018 May 22
- Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B, Fractional Flow Reserve Post-Stent Registry I: Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation.* 2002;(105):2950-54. doi: 10.1161/01.cir.0000020547.92091.76
- Abildgaard A, Klow NE. A pressure-recording guidewire for measuring arterial transstenotic gradients: in vivo validation. *Acad Radiol.* 1995; 2(1):53-60. doi: 10.1016/s1076-6332(05)80247-8
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007;(45):5-67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Aboyans V, Ricco JB, Marie-Louise EL, Bartelink, Bjorck M, Brodmann M Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor A, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) – Web Addenda. *European Heart Journal.* 2018; 39(9):763-821. [cited 2019 Feb 2]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/9/763/4095038#117576840/html>

Поступила 21.10.2020

Received 21.10.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Гороховский Сергей Юрьевич — соискатель кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет», врач-рентгенэндоваскулярный хирург (заведующий) рентгеноперационной учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр»; e-mail: s.gorokhovsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0596-1391>

Лызилов Алексей Анатольевич — заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н., профессор, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

Каплан Марк Львович — доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, к.м.н., доцент, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

Тихманович Виктор Евгеньевич — ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-3486-9113>

Автор, ответственный за переписку:

Гороховский Сергей Юрьевич — e-mail: s.gorokhovsky@mail.ru

Information about authors:

Sergei Yu. Gorokhovsky — Applicant at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery EI «Gomel State Medical University», roentgen-endovascular surgeon (Head) at the Interventional Radiology Ward of the institution «Gomel Regional Clinical Cardiology Center»; e-mail: s.gorokhovsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0596-1391>

Alexei A. Lyzikov — Head of the Department of Surgery No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Doctor of Medical Science, Professor, EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

Mark L. Kaplan — Associate Professor at the Department of Surgery No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Candidate of Medical Science, Associate Professor (PhD), EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

Victor E. Tihmanovich — Assistant Lecturer at the Department of Surgery No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-3486-9113>

Corresponding author:

Sergei Yu. Gorokhovsky — e-mail: s.gorokhovsky@mail.ru

К вопросу об определении потребности в применении кондуитов биологического происхождения в реконструктивных хирургических вмешательствах при острой артериальной недостаточности

© А. А. Лызи́ков, М. А. Ка́план, В. Е. Тихма́нович, Ю. К. Кули́кович, В. А. Стрельцо́в

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить потребность в графтах биологического происхождения у пациентов с острой артериальной недостаточностью.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 212 медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении с острой артериальной недостаточностью нижних конечностей в отделении сосудистой хирургии У «Гомельский областной клинический кардиологический центр» в период с 2017 по 2019 годы. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием GoogleSheet, Statskingdom. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У 22,4 % пациентов с острым тромбозом в анамнезе выполнялись оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей. В 97,1 % случаев повторное оперативное вмешательство требовалось на артериях той же нижней конечности, в качестве кондуитов для первичной операции аутолены использовались в 26,3 % случаев, в 73,7 % использовался синтетический эксплантат. Среди общего числа операций в качестве пластического материала в 40 % шунтирований были использованы аутологичные материалы, в 60 % случаев — синтетический эксплантат.

Заключение. Показана необходимость в использовании материалов биологического происхождения в качестве пластического материала для лечения острой артериальной недостаточности.

Ключевые слова: острая ишемия конечностей, артериальный тромбоз, синтетические трансплантаты, венозные трансплантаты, артериальная эмболия.

Вклад авторов: Лызи́ков А.А., Ка́план М.А., Тихма́нович В.Е., Кули́кович Ю.К., Стрельцо́в В.А.: концепция и дизайн исследования, аналитический обзор литературы, сбор материала, создание базы данных, статистическая обработка данных, сделаны выводы и определены результаты исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: финансирование НИР выполнялось за счет средств Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта: «Разработать биodeградируемые материалы для лечения трофических поражений сосудистой этиологии».

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Лызи́ков АА, Ка́план МА, Тихма́нович ВЕ, Кули́кович ЮК, Стрельцо́в ВА. К вопросу об определении потребности в применении кондуитов биологического происхождения в реконструктивных хирургических вмешательствах при острой артериальной недостаточности. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;4:73–78.

On the question of determining a necessity to use conduits of biological origin in reconstructive surgical interventions in acute arterial insufficiency

© Alexei A. Lyzиков, Mark L. Kaplan, Victor E. Tihmanovich, Yulya K. Kulikovich, Vladislav A. Straltsov

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to determine a necessity to use grafts of biological origin in patients with acute arterial insufficiency.

Material and methods. A retrospective analysis of 212 medical records of patients with acute arterial insufficiency of the lower limbs undergoing in-patient treatment at the Vascular Surgery Ward of the institution «Gomel Regional Clinical Cardiology Center» from 2007 to 2019 has been carried out. Statistical processing of the study results has been performed using GoogleSheet, Statskingdom. Differences between groups were considered to be statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Surgical interventions were performed on the arteries of the lower limbs in 22.4 % of patients having acute thrombosis in their medical history. In 97.1 % of the cases, repeated surgery was required on the arteries of the

same lower limb. Autologous veins were used as conduits in 26.3 % of the cases, and synthetic explants were used in 73.7 % of the patients. Among the total number of surgeries, autologous materials were used as plastic material in 40 % of bypasses, and synthetic explants were used in 60 % of the cases.

Conclusion. The study has shown the necessity to use materials of biological origin as plastic material for the treatment of acute arterial insufficiency.

Key words: *acute limb ischemia, arterial thrombosis, synthetic grafts, venous grafts, arterial embolism.*

Author contributions: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: R&D funding was carried out at the expense of the Gomel Regional Executive Committee within the framework of the project: «Developing of biodegradable materials for the treatment of trophic lesions of vascular etiology».

FOR CITATION:

Lyzikov AA, Kaplan ML, Tihmanovich VE, Kulikovich YuK, Straltsov VA. On the question of determining a necessity to use conduits of biological origin in reconstructive surgical interventions in acute arterial insufficiency. *Health and ecology Issues.* 2020;4:73–78. (in Russ.)

Введение

Острая артериальная недостаточность (ОАН) является одним из угрожающих и потенциально инвалидизирующих состояний в сосудистой хирургии [1]. Стратегия ведения пациентов с ОАН напрямую зависит от возможностей компенсации кровообращения, степени выраженности ишемии и ее длительности, локализации окклюзии, сопутствующей патологии [2].

Серьезной проблемой является хирургическое лечение ОАН, вызванной тромбозом, развившимся на фоне хронических облитерирующих заболеваний артерий. Существуют различные варианты реваскуляризации пораженной конечности: рентгенэндоваскулярное хирургическое вмешательство, включающее чрескожный катетерный тромболитический и/или метод чрескожной тромбаспирации, с последующей баллонной ангиопластикой и стентированием пораженной артерии, а также открытые хирургические вмешательства, включающие тромбэктомия, тромбэндартерэктомию, шунтирующие, реконструктивные хирургические вмешательства с применением различных кондуитов [3].

При выполнении оперативных вмешательств в качестве материалов для кондуитов выступают различные синтетические и биологические эксплантаты. Для реваскуляризации дистальных отделов конечности рекомендуется применять аутологичную большую подкожную вену (БПВ) [4]; это связано с оптимальной эластичностью и сохранением механических свойств БПВ после ее имплантации в артериальное русло [5]. Однако у 45 % пациентов, которым

необходимо реконструктивное хирургическое вмешательство, отсутствует БПВ, отвечающая необходимым требованиям для ее применения в качестве кондуита [6]. Кроме того, предшествующий тромбоз делает также БПВ непригодной в качестве аутологичного кондуита [7].

В качестве альтернативы аутологичной БПВ используют синтетические графты. Они обладают доступностью, легки в использовании, способствуют уменьшению времени оперативного вмешательства, имеют широкое распространение в экстренной сосудистой хирургии. Использование искусственных протезов для реконструкций сопровождается высоким риском осложнений (тромбозами шунтов, а также инфицированием протезов, особенно при наличии гнойно-некротических изменений на пораженной конечности), что в последующем увеличивает риски ампутации конечности и инвалидизации пациента [8]. Частота инфицирования синтетических графтов при выполнении реконструктивных оперативных вмешательств достигает 20 % [9]. Результаты мета-анализа применения синтетических графтов для реконструкций бедренно-подколенного и подколенно-тибиального сегмента показывают низкую пятилетнюю проходимость графта: от 22,9 до 38,2 % и частоту сохранения конечности в течение пяти лет после операции от 45,9 до 65,5 % [10].

При развитии ОАН для выполнения реконструктивных операций остается актуальной проблема применения кондуитов различного происхождения, которая усугубляется неудовлетворительными результатами применения синтетических граф-

тов и отсутствием у ряда пациентов аутологичного материала. Это требует дальнейшего изучения описанной проблемы и поиска путей ее решения.

Цель исследования

Определить потребность в графтах биологического происхождения у пациентов с острой артериальной недостаточностью.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 212 медицинских карт пациентов с острой артериальной недостаточностью нижних конечностей, которым выполнялись открытые оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей в отделении сосудистой хирургии учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» с 2017 по 2019 гг.

В зависимости от причин развития острой артериальной недостаточности были сформированы две группы пациентов: первая группа — пациенты с тромбозом артерий нижних конечностей, развившимся на фоне облитерирующего атеросклероза (156 пациентов), вторая группа — пациенты с тромбозом артерий нижних ко-

нечностей вследствие сопутствующей кардиологической патологии (56 пациентов).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью модулей статистических дополнений для GoogleSheet, Statskingdom, с применением методов непараметрического анализа, U-критерия Манна-Уитни, двустороннего точного критерия Фишера; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q₁; Q₃)). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первой группе средний возраст пациентов составляет 64,5 года (57; 76), во второй группе — 77,5 года (64,57; 83,25). При сравнении групп были выявлены статистически значимые различия по возрасту пациентов (U-критерий Манна-Уитни; $p < 0,001$).

В первой группе 24,4 % (38 пациентов) составляли женщины, во второй группе — 60,7 % (34 пациента). Различия данных по половой принадлежности являлись статистически значимыми (точный критерий Фишера, $p < 0,001$) и представлены на рисунке 1.

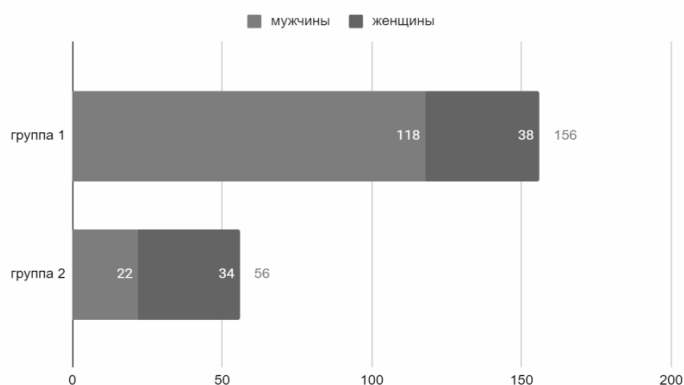


Рисунок 1 — Распределение пациентов в зависимости от половой принадлежности

Анализ длительности пребывания пациентов в стационаре показал, что в первой группе средняя длительность пребывания составляла 12 (6; 15) койко-дней, во второй группе — 6,5 (1,75; 11) койко-дня. Различия средних значений длительности пребывания в стационаре среди пациентов двух групп статистически значимо (U-критерий Манна-Уитни; $p < 0,001$).

Среди пациентов первой группы в 22,4 % случаев в анамнезе выполнялись оперативные вмешательства на артериях

нижних конечностей по поводу острой или хронической артериальной недостаточности. При этом тромбэндартерэктомия с закрытием артериотомического отверстия заплатой выполнялась у 28,1 % пациентов (9 случаев), шунтирование — у 59,4 % (19 случаев), рентгенэндоваскулярное хирургическое вмешательство, завершившееся стентированием, — у 12,5 % (4 случая). В качестве кондуитов при шунтировании в 26,3 % случаях (5 пациентов) использовались аутоветы, у 73,7 % пациентов (14 слу-

чаев) — синтетические эксплантаты. Также было выявлено, что у 97,1 % пациентов повторное оперативное вмешательство требовалось на артериях той же нижней конечности, по поводу патологии которой они уже были оперированы.

Среди пациентов второй группы реконструктивные операции на артериях нижних конечностей в анамнезе выполнялись в 1,8 % случаев (1 пациент). Данные различия являлись статистически значимыми (точный критерий Фишера; $p < 0,001$).

При анализе состояния артерий контралатеральной конечности выявлено, что она была поражена атеросклерозом у 53,2 % (83 случаев) пациентов, поступивших в клинику с тромбозом, и у 17,8 % (10 случаев) пациентов, проходивших лечение по поводу эмболии артерий нижних конечностей. Данные различия являлись статистически значимыми (точный критерий Фишера; $p < 0,001$).

Стадия компенсации кровообращения была выставлена у 3 пациентов с тромботическими окклюзиями (1,9 %), стадия субкомпенсации кровообращения (острая артериальная недостаточность 2А по В. С. Са-

вельеву в модификации А. В. Покровского) — у 55 пациентов с тромбозами (35,3 %) и у 4 пациентов с эмболиями (7,1 %). Стадия декомпенсации кровообращения (острая артериальная недостаточность 2Б ст. и выше по В. С. Савельеву в модификации А. В. Покровского) была оценена у 98 пациентов с диагнозом: «Тромбоз» (62,8 %) и у 52 пациентов с диагнозом «Эмболия артерий нижних конечностей» (92,9 %). Данные различия степеней компенсации кровообращения в представленных группах являются статистически значимыми (точный критерий Фишера; $p < 0,001$).

Во второй группе у 98,2 % (55 случаев) выполнялась эмболэктомия с последующим наложением бокового шва, у 1,8 % (1 случай) пациентов данная операция была завершена с закрытием артериотомического отверстия синтетической заплатой.

Структура оперативных вмешательств у пациентов первой группы представлена на рисунке 2.

Длительность оперативного вмешательства в исследуемых группах статистически различалась (U-критерия Манна-Уитни; $p < 0,001$) (рисунок 3).

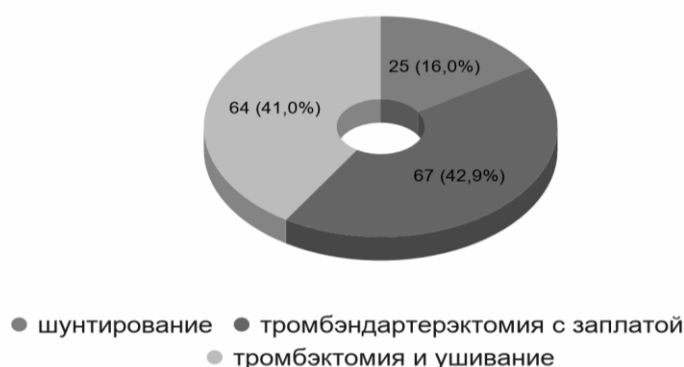


Рисунок 2 — Структура оперативных вмешательств у пациентов первой группы

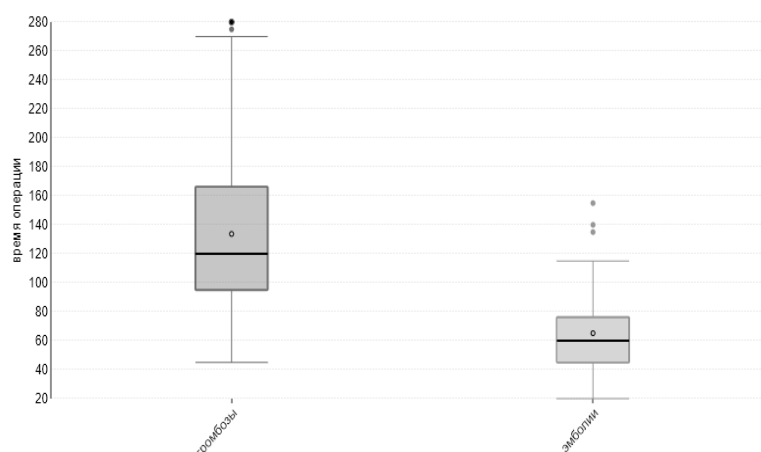


Рисунок 3 — Сравнение длительности оперативных вмешательств при тромбозах и эмболиях

При шунтированиях время операции составляло 175 минут (130; 205), при тромбэктомиях с эндартерэктомиями с последующим наложением заплат — 140 минут (112; 177), при тромбэктомиях и ревизиях без реконструктивных вмешательств — 100 минут (78; 120). Различия по длительности оперативного вмешательства также являлись статистически значимыми ($H = 44.9157$, $p < 0,001$).

Эндартерэктомия с наложением заплаты выполнялась на бедренной артерии в 64 случаях (95, 5%), в области подколенной артерии — в 2 случаях (3,0 %) и в 1 случае — в

области подвздошной артерии (1,5 %). Структура использованных пластических материалов в качестве заплат для закрытия артериотомического отверстия представлена на рисунке 4.

Структура типов шунтирований в первой группе пациентов отражена на рисунке 5.

В качестве пластического материала в 40 % шунтирований (10 операций) были использованы аутологичные материалы (9 ауто-вен, 1 аутоартерия), в 60% случаев (15 операций) — синтетический эксплантат.

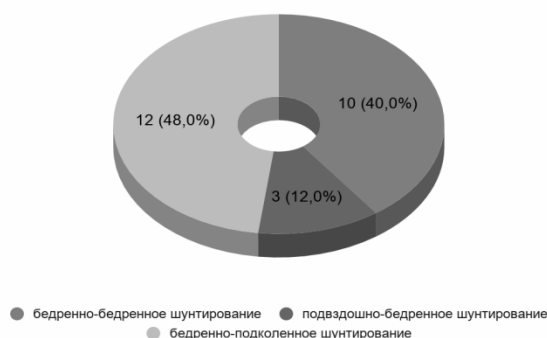


Рисунок 5 — Структура типов шунтирований при тромбозах

Выводы

1. Доля пациентов сострой артериальной недостаточностью, развившейся по причине острого тромбоза, требующей выполнения реконструктивных хирургических вмешательств с применением разных пластических материалов в качестве заплат и кондуитов, составляет 60 % случаев от общего числа открытых операций на сосудах.

2. 59 % от общего числа первичных операций составили шунтирования, из которых в 73,7 % случаев по разным причинам отмечалось применение синтетических трансплантатов. Это свидетельствует о том, что существует серьезная потребность в материалах биологического происхождения в качестве пластического материала для лечения острой артериальной недостаточности, развившейся на фоне атеросклеротического поражения сосудов.

3. У 22,4 % пациентов с острым тромбозом в анамнезе выполнялись оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей. В 97,1 % случаев повторное оперативное вмешательство требовалось на артериях той же нижней конечности, в качестве кондуитов для первичной операции аутолены использовались в 26,3 % случаев, в 73,7 % использовался синтетический эксплантат. Среди общего числа операций в качестве пластического

материала в 40 % шунтирований были использованы аутологичные материалы, в 60 % случаев — синтетический эксплантат, что указывает на необходимость поиска новых источников для получения биологического материала для артериальных реконструкций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. 2007 Jan 1;45(1):S5-67.
2. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovascular Surgery*. 2002 Dec;10(6):620-30.
3. Duval S, Keo HH, Oldenburg NC, Baumgartner I, Jaff MR, Peacock JM, Tretinyak AS, Henry TD, Luepker RV, Hirsch AT. The impact of prolonged lower limb ischemia on amputation, mortality, and functional status: the FRIENDS registry. *American Heart Journal*. 2014 Oct 1;168(4):577-87.
4. Rueda CA, Nehler MR, Perry DJ, McLafferty RB, Casserly IP, Hiatt WR, Peyton BD. Patterns of artery disease in 450 patients undergoing revascularization for critical limb ischemia: implications for clinical trial design. *Journal of Vascular Surgery*. 2008 May 1;47(5):995-1000.
5. Lye CR, Sumner DS, Hokanson DE, Strandness JD. The transcutaneous measurement of the elastic properties of the human saphenous vein femoropopliteal bypass graft. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1975 Dec;141(6):891-5.
6. Taylor Jr LM, Edwards JM, Phinney ES, Porter JM. Reversed vein bypass to infrapopliteal arteries.

- Modern results are superior to or equivalent to in-situ bypass for patency and for vein utilization. *Annals of Surgery*. 1987 Jan;205(1):90.
7. Panetta TF, Marin ML, Veith FJ, Goldsmith J, Gordon RE, Jones AM, Schwartz ML, Gupta SK, Wengerter KR. Unsuspected preexisting saphenous vein disease: an unrecognized cause of vein bypass failure. *Journal of Vascular Surgery*. 1992 Jan 1;15(1):102-12.
 8. Albers M, Battistella VM, Romiti M, Rodrigues AA, Pereira CA. Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries. *Journal of Vascular Surgery*. 2003 Jun 1;37(6):1263-9.
 9. Batt M, Feugier P, Camou F, Coffy A, Senneville E, Caillon J, Calvet B, Chidiac C, Laurent F, Revest M, Daures JP. A meta-analysis of outcomes after in situ reconstructions for aortic graft infection. *Angiology*. 2018 May;69(5):370-9.
 10. Londrey GL, Ramsey DE, Hodgson KJ, Barkmeier LD, Sumner DS. Infrapopliteal bypass for severe ischemia: comparison of autogenous vein, composite, and prosthetic grafts. *Journal of Vascular Surgery*. 1991 May 1;13(5):631-36.
- REFERENCES**
1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. 2007 Jan 1;45(1):S5-67.
 2. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovascular Surgery*. 2002 Dec;10(6):620-30.
 3. Duval S, Keo HH, Oldenburg NC, Baumgartner I, Jaff MR, Peacock JM, Tretinyak AS, Henry TD, Luepker RV, Hirsch AT. The impact of prolonged lower limb ischemia on amputation, mortality, and functional status: the FRIENDS registry. *American Heart Journal*. 2014 Oct 1;168(4):577-87.
 4. Rueda CA, Nehler MR, Perry DJ, McLafferty RB, Casserly IP, Hiatt WR, Peyton BD. Patterns of artery disease in 450 patients undergoing revascularization for critical limb ischemia: implications for clinical trial design. *Journal of Vascular Surgery*. 2008 May 1;47(5):995-1000.
 5. Lye CR, Sumner DS, Hokanson DE, Strandness JD. The transcutaneous measurement of the elastic properties of the human saphenous vein femoropopliteal bypass graft. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1975 Dec;141(6):891-95.
 6. Taylor Jr LM, Edwards JM, Phinney ES, Porter JM. Reversed vein bypass to infrapopliteal arteries. Modern results are superior to or equivalent to in-situ bypass for patency and for vein utilization. *Annals of Surgery*. 1987 Jan;205(1):90.
 7. Panetta TF, Marin ML, Veith FJ, Goldsmith J, Gordon RE, Jones AM, Schwartz ML, Gupta SK, Wengerter KR. Unsuspected preexisting saphenous vein disease: an unrecognized cause of vein bypass failure. *Journal of Vascular Surgery*. 1992 Jan 1;15(1):102-12.
 8. Albers M, Battistella VM, Romiti M, Rodrigues AA, Pereira CA. Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries. *Journal of Vascular Surgery*. 2003 Jun 1;37(6):1263-9.
 9. Batt M, Feugier P, Camou F, Coffy A, Senneville E, Caillon J, Calvet B, Chidiac C, Laurent F, Revest M, Daures JP. A meta-analysis of outcomes after in situ reconstructions for aortic graft infection. *Angiology*. 2018 May;69(5):370-9.
 10. Londrey GL, Ramsey DE, Hodgson KJ, Barkmeier LD, Sumner DS. Infrapopliteal bypass for severe ischemia: comparison of autogenous vein, composite, and prosthetic grafts. *Journal of Vascular Surgery*. 1991 May 1;13(5):631-36.

Поступила 13.10.2020

Received 13.10.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Лычиков 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; <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

Каплан Марк Львович — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: kaplan_md@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

Тихманович Виктор Евгеньевич — ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: izamza@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3486-9113>

Куликович Юлия Константиновна — ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-1317-4662>

Стрельцов Владислав Александрович — студент УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0003-3218-2593>

Автор, ответственный за переписку:

Тихманович Виктор Евгеньевич — e-mail: izamza@gmail.com

Information about authors:

Alexei A. Lyzikov — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: lyzikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

Mark L. Kaplan — Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: kaplan_md@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

Victor E. Tihmanovich — Assistant Lecturer at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: izamza@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3486-9113>

Yulya K. Kulikovich — Assistant lecturer at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-1317-4662>

Vladislav A. Straltsov — student of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0003-3218-2593>

Corresponding author:

Victor E. Tihmanovich — e-mail: izamza@gmail.com

Биомеханические свойства, патогенетические механизмы и пути инфицирования тканых сосудистых протезов в ангиохирургии

© Е. Ю. Дорощко, А. А. Лызи́ков

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

РЕЗЮМЕ

Проведен обзор научных публикаций, посвященных проблеме использования в сосудистой хирургии тканых материалов. Изложены достоинства и недостатки применяемых кондуитов. Детально описаны биомеханические свойства тканых сосудистых протезов. Функционирование трансплантата зависит от степени его соответствия механическому и биологическому свойствам артерии. Описана распространенность инфицирования сосудистых кондуитов, а также изложены патогенетические механизмы, возможные пути возникновения и присоединения инфекций с описанием возможного инфекционного агента. Изложены пути и методы улучшения функциональных характеристик существующих тканых сосудистых протезов.

Ключевые слова: тканый сосудистый протез, биомеханические характеристики, инфицирование протезов, нагноение.

Вклад авторов: Дорощко Е.Ю., Лызи́ков А.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: работа выполнялась в рамках финансируемой из средств Гомельского областного исполнительного комитета темы НИР «Разработать метод местного лечения трофических язв сосудистой этиологии с использованием биodeградируемых материалов», № госрегистрации 20192872 от 30.10.2019 г.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Дорощко ЕЮ, Лызи́ков АА. Биомеханические свойства, патогенетические механизмы и пути инфицирования тканых сосудистых протезов в ангиохирургии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:79–86.

Biomechanical properties, pathogenetic mechanisms and pathways of infection of tissue-engineered vascular conduits in angiosurgery

© Yauheni Y. Doroshko, Aleksey A. Lyzиков

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

We have reviewed scientific publications dealing with the problem of the use of tissue-engineered materials in vascular surgery. The review presents the pros and cons of applicable conduits, describes in detail the biomechanical properties of tissue-engineered vascular conduits. However, the functioning of conduits depends on their ability to mimic the mechanical and biological behavior of the artery. The article describes the transmission of infection to vascular conduits, as well as presents the pathogenetic mechanisms, possible pathways of infections and their concomitance with the description of possible infectious agents, analyzes the ways and methods to improve the functional characteristics of existing tissue-engineered vascular conduits.

Key words: tissue-engineered vascular conduits, biomechanical characteristics, infection of conduits, suppuration.

Author contributions: Doroshko Y.Y., Lyzиков A.A.: research concept and design, collecting material, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Financing: The work was carried out in accordance with the research plan of Gomel State Medical University and within the framework of the research topic: «To develop a method of local treatment of trophic ulcers of vascular etiology using biodegradable materials», funded from the funds of the Gomel regional Executive Committee, State Registration No.20192872, dated 30.10.2019.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION:

Doroshko YY, Lyzиков AA. Biomechanical properties, pathogenetic mechanisms and pathways of infection of tissue-engineered vascular conduits in angiosurgery. *Health and ecology Issues*. 2020;4:79–86. (in Russ.)

Введение

Лечение пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий является одним из наиболее актуальных разделов сосудистой хирургии. У 75–90 % пациентов основной причиной развития облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей является атеросклеротическое поражение сосудистого русла. Основную роль в лечении окклюзионного поражения сосудистого русла занимает хирургическая реваскуляризация. Первопроходцем в области сосудистой протезирования является Т. Gluck, который впервые выполнил экспериментальную трансплантацию венозного кондукта в сонную артерию собаки в 1898 году [1].

Собственные неизменные артерии считаются лучшими ангиозаместителями. Однако их применение ограничено из-за отсутствия в организме человека артерий, которые можно использовать без значимых нарушений кровоснабжения тканей и органов. Только внутренняя грудная и лучевая артерии нашли применение в лечении ишемической болезни сердца [2]. Использование аутологичной большой подкожной вены остается и на сегодняшний день стандартом в реконструктивных сосудистых операциях. Однако у 30 % пациентов вена не может быть использована по причине ее анатомической непригодности: недостаточной длины, варикозном расширении, а у ряда пациентов вена бывает использована в качестве шунта при ранее проведенных хирургических вмешательствах [1, 2]. Сосудистые биологические протезы используются в сосудистой хирургии, но широкое клиническое применение трансплантатов из трупных тканей человека и из сосудов животных ограничено рядом недостатков биопротезов: склонностью к образованию аневризм, остаточной иммуногенностью, а также более высоким риском инфицирования по сравнению с аутовеной.

Современным трендом протезирования сосудов является разработка и исследование биоразлагаемых протезов сосудов. Однако, несмотря на очевидные преимущества, их использование в практической медицине сильно ограничено, поскольку механическая прочность протезов сосудов является принципиальной характеристикой, а ее чрезмерное уменьшение совершенно недопустимо с точки зрения сохранения жизни и здоровья пациента [2].

В результате усовершенствования материалов и способов изготовления протезов кровеносных сосудов в настоящее время

широко представлены синтетические протезы. Синтетические протезы — это стабильные полимеры, не деградирующие в биологических средах, поэтому изготовленные из них протезы не могут замещаться нативной тканью и после установки сохраняются в организме человека в течение всего времени эксплуатации [3]. Наиболее часто используемыми оказались нетекстильные протезы из политетрафторэтилена и текстильные тканые и вязанные протезы из полиуретана (дакрон) и полиэтилентерефталата (фторлон-лавсановые) с покрытием на основе желатина, антикоагулянтных и антибактериальных веществ [1, 2]. По данным разных исследований, первичная проходимость синтетических протезов в период до 30 дней после операции колеблется от 89 до 99,7 % [3]. Однако длительное функционирование таких протезов нельзя признать идеальным. Тромбоз и инфицирование искусственных сосудистых протезов и их анастомозов приводит к повторной ишемии нижней конечности и ставит под угрозу ее дальнейшую жизнеспособность и эффективность лечения [2]. Тромбозы протезов в послеоперационном периоде происходят с частотой от 6 до 42 %, а частота случаев инфицирования находится в пределах от 1,5 до 6 % и за последние 30–35 лет не имеет тенденции к существенному снижению [4].

Цель исследования

Провести обзор специальной литературы с целью выявить проблемы биомеханических свойств конструкции, проанализировать патогенетические механизмы и пути инфицирования тканых сосудистых протезов.

Материал и методы

Изучены научные публикации белорусских и зарубежных авторов по данной проблеме. Путем анализа полученных в результате исследований данных о биомеханических свойствах конструкции, патогенетических механизмах и путях инфицирования были выявлены особенности использования тканых сосудистых протезов в ангиохирургии.

Результаты и обсуждение

Биомеханические свойства конструкции тканого сосудистого протеза

Текстильные сосудистые протезы в настоящее время изготавливаются с ис-

пользованием стандартных методов, таких как ткачество, плетение, вязание, электропрядение. Для производства тканых протезов используется ткацкий ста-

нок. Путем сплетения двух комплектов нитей под углом 90° создаются протезы различных видов: полотняный, саржевый, атласный (рисунок 1).

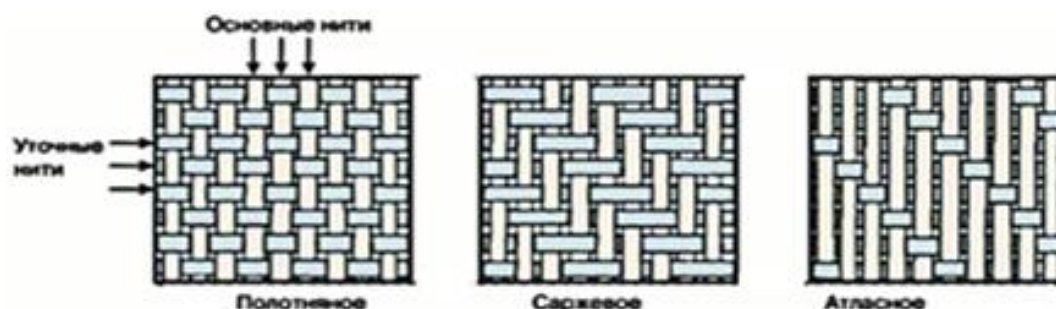


Рисунок 1 — Виды переплетений тканых сосудистых протезов

С момента внедрения тканого протеза в 1950-х годах основная его конструкция остается неизменной, представляя собой один слой волокон. Основными важными характеристиками при внедрении сосудистых протезов тогда считались: гладкая поверхность, легкость манипуляции, водонепроницаемость, отсутствие реакционной способности, прочность и биосовместимость. Не учитывалась биомеханическая оптимизация конструкции протеза. Никакого сходства конструкции с артерией нет. Волокно протеза соответствует коллагену у артерии, и при этом ни один компонент протеза не выполняет функцию эластина. У протеза прямое расположение нитей, а у артерии коллагеновые волокна расположены спиралевидно. Прямолинейное расположение обеих нитей в протезе приводит к низкой осевой упругости и радиальному COMPLAINT. Желаемая осевая эластичность (упругость) достигается за счет гофрирования протеза, что помогает дополнительно удерживать трубчатую форму во время сгибания. Артерия имеет способность к расширению, а протез — нет. Это приводит к критическому растяжению тканого протеза в области анастомоза, а постоянное растяжение может привести к его неустойчивости. Попыткой решить проблему пла-

стичности была концепция на основе имитации коллагена и эластина с помощью эластичных и гофрированных нитей. В линейных тканых конструкциях этот метод позволил достигнуть пластичности уровня каротидной артерии. Еще одно исследование показало преимущество двухкомпонентного протеза из спандекса и дакрона. Исследование на животных показало хорошую эластичность и отсутствие дилатации через 3 года после имплантации [4].

В 2011 году Y. Chen и X. Ding разработали новый тип конструкции с точки зрения дизайна: двухслойный тканый протез (рисунок 2). Внутренний слой состоит из политриметилентерефталата (нити пониженной упругости), а наружный — из полиэстера (нити повышенной упругости), который имеет гофрированную форму и плотно соединен с внутренним слоем. Такой тип конструкции позволяет имитировать многослойность артерии. Сильное деформирующее напряжение гасится путем взаимодействия внутреннего слоя с наружным, тем самым увеличивая модуль эластичности протеза. У конструкции есть отрицательная сторона, связанная со снижением гибкости при сгибании из-за гофрированности протеза [4, 8].

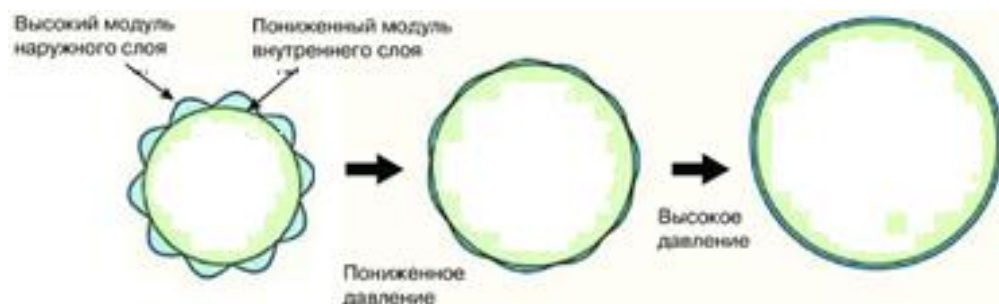


Рисунок 2 — Двухслойный тканый протез Y. Chen и X. Ding

Таким образом, несмотря на усовершенствование конструкции тканого протеза, полностью приблизить его к биомеханическим свойствам нативной артерии в настоящее время не представляется возможным.

Патогенетические механизмы инфицирования тканого сосудистого протеза

Наиболее грозным осложнением в ангиохирургии является инфицирование синтетического сосудистого протеза, которое нельзя не учитывать и при использовании тканых сосудистых протезов [4, 5, 6]. Наиболее употребляемым для определения гнойных осложнений после имплантации искусственных материалов по мнению некоторых авторов [9, 11] является термин «парапротезная инфекция», под которым понимается патологическое состояние, обусловленное персистенцией микроорганизмов на поверхности ксеноматериала и проявляющееся реакцией острого или хронического воспаления окружающих тканей. Различают два типа протезных инфекций: ранняя, возникающая в течение 4 месяцев, и поздняя, возникающая более чем через 4 месяца после операции [7].

Патогенез развития инфекции сосудистого протеза разносторонний. Протез после имплантации является приманкой для нейтрофилов, которая отвлекает их от адекватного ответа на присутствие бактерий в микроокружении. Преждевременно активируясь, нейтрофилы быстро теряют способность к продукции активных форм кислорода (супероксида) и становятся бессильными против бактерий. При этом выделяемые субстанции способствуют дисфункции новых нейтрофилов, попадающих в микроокружение [7].

С другой стороны — это влияние самой бактерии. Наиболее часто инфицирование происходит грампозитивными видами *Staphylococcus epidermidis* и *aureus*, а также грамотрицательными микроорганизмами вида *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. vulgaris*. Патогенез инфекции заключается в образовании многослойной биопленки на поверхности протеза, которая называется слизью и продукцией протеолитических ферментов. Формирование биопленки начинается с обратимого прикрепления к поверхности протеза. Чаще всего микроорганизмы существуют в виде свободно плавающих масс или единичных (например, планктонных) колоний. Однако в нормальных условиях большинство микроорганизмов стремятся прикрепиться к поверхности с помощью полисахаридных адгезинов, входящих в состав капсулы. Мутантные бактерии, которые не

вырабатывают адгезины, теряют клеточный контакт и не образуют биопленки. Далее происходит перманентное прилипание к поверхности. По мере размножения бактерий они более прочно прилипают к поверхности, дифференцируются, обмениваются генами, что обеспечивает их выживаемость. Следующий этап, собственно, формирование слизистого защитного матрикса и биопленки. Устойчиво присоединившись, бактерии начинают образовывать экзополисахаридный окружающий матрикс, известный как внеклеточное полимерное вещество. Это предохранительный матрикс или «слизь». Мелкие колонии бактерий затем образуют первоначальную биопленку. Состав матричной слизи варьирует в соответствии с тем, какие именно микроорганизмы в нем присутствуют, но в основном в него входят полисахариды, белки, гликолипиды и бактериальная ДНК [11]. Этот слизистый трехмерный биополимер неоднороден в разных слоях и у различных видов бактерий не одинаков по физическим свойствам и химическому составу. Экзополисахариды матрикса представлены гомо- и гетерополисахаридами. В состав экзополисахаридов входят уроновые кислоты (главным образом, глюкуроновая) и аминсахара. Разнообразные протеины и ферменты способствуют более прочному прилипанию биопленок к раневому ложу. Полностью сформированные (зрелые) биопленки постоянно теряют планктонные бактерии, микроколонии и фрагменты, которые могут рассеиваться и прилипать к другим частям раневого ложа или к поверхностям других ран, образуя новые колонии биопленок [11].

Бактериальная адгезия является основным моментом в колонизации поверхности сосудистого протеза. Неспецифическая адгезия происходит за счет способности микроорганизмов фиксироваться к поверхностям за счет гидрофобных, гидрофильных взаимодействий и электростатических сил. Бактериальная поверхность заряжена отрицательно, причем у грамположительных микроорганизмов это обусловлено наличием в клеточной стенке тейхоевых и липотейхоевых кислот, а у грамотрицательных — присутствием кислых липополисахаридов и белков. Неспецифическое прикрепление микроорганизмов в большей степени обратимо. Специфическая адгезия осуществляется после молекулярных взаимодействий между адгезинами микроорганизмов и рецепторами клеток хозяина [14].

Механизмы продукции активации протеаз бактерий являются многоуровневыми. Наиболее полный набор факторов патогенности встречается у штаммов золотистого стафилококка. Штаммы других видов стафилококков могут иметь лишь некоторые факторы патогенности. Механизмы адгезии и адгезины стафилококка отличаются от механизмов адгезии и адгезинов других микроорганизмов. Так, основным адгезином золотистого стафилококка является хлопьеобразующий фактор — фибриноген, связывающий белок, локализованный на поверхности бактериальной клетки. Он состоит из двух субъединиц: ClfA и ClfB. ClfA является активатором связывания фибриногена и фибрина с бактериальной клеткой. ClfB может связываться с эпителиальными клетками и кератиноцитами, способствует прикреплению к коже и развитию инфекции [15]. Коллагеновый адгезин (CNA) золотистого стафилококка может взаимодействовать с фактором Виллебранда и играет важную роль в образовании инфекционного тромба [16]. У золотистого стафилококка это FnBPA и FnBPB белки, которые играют важную роль в процессе колонизации и могут многократно прикрепляться к фибронектину посредством tandemных бета-застежек-молний. Еще один адгезин золотистого стафилококка белкового происхождения, который связывается с фибронектином, — Ebn. У эпидермального стафилококка имеется полисахаридный интрацеллюлярный адгезин/гемагглютинин (PIA/HA), который участвует в образовании биопленки на биоматериалах [15].

Способностью к адгезии *E. coli* обязана фимбриям (гликопротеидным ворсинкам). У *E. coli* оба типа фимбрий (I типа и P) запускают воспалительный ответ, который включает продукцию цитокинов и воспалительную реакцию [17]. Вирулентность протей, как и кишечной палочки, проявляется в его способности прилипать к клеткам и противодействовать опсонизации и фагоцитозу и давать эндотоксический эффект. Способностью к адгезии *Proteus vulgaris* обязан фимбриям. Подвижные H-формы протей — основные морфологические формы, способные прикрепляться к клеткам и поверхностям, что обусловлено интенсивным образованием протеаз и гемолизина [14, 18]. К факторам адгезии *P. aeruginosa* относят фимбрии и экстрацеллюлярную слизь, которая усиливает адгезивные свойства мукоидных штаммов синегнойной палочки. Даже если у бактерий на поверхности нет фимбрий (что под-

тверждается электронной микроскопией), они не теряют способности к прилипанию [19]. Вероятно, у синегнойной палочки существуют и другие механизмы адгезии, независимые от образования фимбрий.

В эксперименте экстракт тейхоевых кислот клеточной стенки стафилококка частично ингибирует прикрепление бактерий, что дает основание отнести тейхоевые кислоты к субстанциям, выполняющим адгезивную функцию [20]. Сахароза и соли серебра препятствуют образованию золотистым стафилококком биопленки. Липотейхоевая кислота тормозит адгезию золотистого стафилококка к клеткам эндотелия. Адгезия штаммов *Staphylococcus epidermidis* к различным покрытиям, содержащим титан-окси-нитриды, осуществляется через адсорбированную пленку фибриногена. Эффективным методом ингибирования адгезии *Staphylococcus aureus* к полилактидам, силикону и титану показало альбуминовое покрытие [15].

Пути инфицирования тканых сосудистых протезов

Сосудистые протезы являются инородными телами, которые могут быть инфицированы либо первично во время имплантации, либо вторично — гематогенным, лимфогенным или контактным путем. Ведущим путем первичного инфицирования протезов является интраоперационное обсеменение во время имплантации [7]. Нарушение жестких правил асептики приводит к попаданию микроорганизмов в рану с рук хирургов, в результате нарушения стерильности протеза или инструмента [7, 10]. Источниками инфекции могут служить кожа, лимфатические узлы, патологически измененная артериальная стенка [10]. Со стороны кожи риск возрастает при поверхностном расположении конструкции. Воспаленные лимфатические узлы и сосуды повышают риск инфицирования протеза, особенно бедренные доступы, при наличии инфекции или гангрены нижней конечности. Источником заражения может быть кишечная флора при нарушении целостности кишечника или при симульном проведении операции на желудочно-кишечном тракте [7].

Вторичное инфицирование протеза происходит на фоне таких послеоперационных осложнений, как поверхностное нагноение раны, краевой некроз кожи, парапротезная гематома, скопление серозной жидкости или лимфорей [10]. Нагноение послеоперационных ран обусловлено ослаблением адаптационных возможностей ор-

ганизма, снижением регенерационной способности тканей и их устойчивости к инфекции, наличием хронических трофических расстройств у значительной части пациентов в связи с длительным анамнезом заболевания. Частота таких осложнений варьирует от 4 до 21 %, а после операции у больных с IV стадией артериальной недостаточности количество гнойно-септических осложнений колеблется от 56,9 до 64,7 % и не зависит от общесистемной антибиотикопрофилактики. Частота инфекционных осложнений достигает 85 % у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей, почти у 20 % больных с глубоким нагноением ран развивается аррозивное кровотечение [10]. Такая частота развития инфекции частично связана и с самим присутствием инородного тела. В эксперименте на крысах доказано, что для образования абсцесса в области шелковой лигатуры достаточно 10^2 микробных тел *Staphylococcus aureus*, тогда как для формирования абсцесса без инородных тел необходимо уже 10^6 микробных тел [13].

Инфекция может развиваться также из-за гематогенной имплантации бактерий на поверхность протеза. В эксперименте на крысах проверено, что однократное внутривенное введение 10^7 микроорганизмов *Staphylococcus aureus* перед шунтированием инфраренального отдела аорты сопровождается 100 % инфицированием искусственного протеза. Однако в пористых тканых протезах образуется тонкий слой фибрина, постепенно замещаемый зрелым коллагеном, прорастающим с наружной поверхности. Преимуществом подобного «приживления» искусственных протезов является повышенная резистентность к поздней гематогенной инфекции и улучшенная переносимостью низкоскоростного кровотока [12].

Структура материала различно восприимчива к инфекции. Высокоструктурированные ткани с грубой поверхностью, например из Dacron, являются более уязвимыми, чем гладкие материалы, например политетрафторэтилен. Так, частота бактеремии при нагноении вокруг протезов Gore-Техсоставила 18,8 %, а при наличии плетеных протезов (Север, Bard) — 29,2 % [7, 10].

В основе профилактики нагноения сосудистых протезов лежит бережное отношение к тканям, тщательный гемостаз, уменьшение времени операции, дренирование раны, применение бактериорезистентных пластических материалов при реконструктивных операциях [10].

Основные исследования направлены на улучшение свойств тканых сосудистых протезов с целью защиты от инфекции. Например, обработка их поверхности растворами таких белков, как коллаген, желатин с последующей химической фиксацией белкового слоя обработкой формальдегидом или глутаральдегидом, импрегнирование серебром, введение в покрытие трансплантата гепарина и замачивание в растворе антибиотиков [2]. Неплохие результаты модифицирования текстильного материала показывает биodeградируемое герметизирующее покрытие на основе желатина с антимикробными и тромборезистентными свойствами. За период наблюдения от 2 месяцев до 16 лет у 1,9 % пациентов тромбоз наступил в ближайшем послеоперационном периоде, у 4,1 % — в отдаленном периоде. Поверхностное нагноение послеоперационной раны наблюдалось в 4,3 % случаев, глубокое нагноение — в 1,4 % случаев [4].

Заключение

В статье проанализированы особенности биомеханики конструкции тканого сосудистого протеза. С точки зрения механики протез представляет собой ригидный конduit, не способный полностью воспроизвести механические свойства артерии. Однако попытки усовершенствования ткацких конструкций, использование новых структурных компонентов протеза с целью полного соответствия свойствам артерии показывают, что биомеханические свойства могут быть улучшены. В будущем, возможно, для изготовления тканых сосудистых протезов потребуется применять комбинированные материалы, чтобы полностью реализовать их клинический потенциал. На сегодняшний день различия между механическими свойствами протеза и артерии сказываются в отдаленном периоде и могут привести к осложнениям.

Важной проблемой является инфицирование тканых сосудистых протезов. Современные тканые сосудистые протезы используют биологические покрытия для улучшения роста тканей, соответствия анатомии в месте имплантации и защиты от инфекции. Модифицирование текстильного материала такими покрытиями обосновано путями и патогенетическими механизмами развития инфекции и дает неплохие результаты, поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых покрытий остается актуальной задачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивченко АО, Шведов АН, Ивченко ОА. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей. *Бюллетень Сибирской Медицины*. 2017;16(1):132-39. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-132-139
2. Попова ИВ. Экспериментальное изучение сосудистого протеза, изготовленного методом электроспиннинга: дисс. канд. мед. наук / Новосибирск; 2016. 113 с.
3. Бокерия ЛА, Темрезев МБ, Коваленко ВИ. Хирургическое лечение больных с атеротромботическим поражением артерий нижних конечностей – выбор трансплантата при бедренно-подколенном шунтировании. *Анналы Хирургии*. 2010;2:5-8.
4. Бокерия ЛА, Абдулгасанов РА, Иванов АВ, Аракелян ВС. Текстильные сосудистые протезы в ангиохирургии. *Анналы Хирургии*. 2019;24(3):165-74. doi: 10.24022/1560-9502-2019-24-3-165-174
5. Лызинов АА, Печенкин АА, Бонцевич ДН. Гнойно-септические осложнения применения тканых искусственных протезов при реконструкциях аорто-подвздошного сегмента у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Новости Хирургии*. 2007;15(3):97-101.
6. Абдулгасанов РА. Инфекция сосудистых протезов. *Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний*. 2016;1:12-7. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-12-17>
7. Лызинов АА. Инфекционные осложнения при имплантации сосудистых протезов. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2011;4:75-9.
8. Chen Y, Ding X, Li Y, King MW, Gao J, Zhao X. A bilayer prototype woven vascular prosthesis with improved radial compliance. *J. Text. Inst.* 2011;103(1):106-11. doi: 10.1080/00405000.2011.552956
9. Yeager R, McConell D, Sasaki T. et all. Aortic and peripheral prosthetic graft infection: Differential management and causes of mortality. *Amer. J. Surg.* 1985;150:36-43. doi: 10.1016/0002-9610(85)90007-8
10. Саркисян АС. Инфекция сосудистых протезов. *Вестник Хирургии Армении*. 2011;1:23-9.
11. Афиногенова АГ, Даровская ЕН. Микробные биопленки ран: состояние вопроса. *Травматология и Ортопедия России*. 2011;3(61):119-25.
12. Лызинов АА. Применение искусственных протезов в реконструкциях сосудов. *Новости Хирургии*. 2010;18(4):135-45.
13. Merritt K, Hitchins VM, Nepale AR. Tissue colonization from implantable biomaterials with low numbers of bacteria. *J Biomed Mater Res.* 1999; 3(44):261-65.
14. Лагун АВ, Жаворонок СВ. Бактериальные биопленки и их роль в развитии инфекций мочевыводящих путей. *Медицинский Журнал*. 2013;4:21-7.
15. Зубарева ИВ, Беренштейн ТФ, Федянин СД. Об адгезии грамположительных кокков. *Вестник ВГМУ*. 2010;9(1):1-15.
16. Mascari LM, Ross JM. Quantification of staphylococcal-collagen binding interactions in whole blood by use of a confocal microscopy shear-adhesion assay. *J. Infect Dis.* 2003;188(1):98-107. doi: 10.1086/375826
17. Tenke P. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World Journal of Urology*. 2012;30:51-7. doi: 10.1007/s00345-011-0689-9
18. Сулейманов СИ. Роль инфекционного фактора в патогенезе уролитиаза. *Клиническая и Лабораторная Диагностика*. 2010;7:18-23. doi: 10.17816/uroved6421-27
19. Мороз АФ, Анциферова НГ, Баскакова НВ. Синегнойная инфекция. Москва, РФ: Медицина; 1988. 256 с.
20. Karlov AV. Adhesion of Staphylococcus aureus to implants with different physicochemical characteristics. *Bull Exp. Biol. Med.* 2002;277(3):134. doi: 10.1023/A:1021567804286

REFERENCES

1. Ivchenko AO, Shvedov AN, Ivchenko OA. Vascular prostheses used in reconstructive operations on the main arteries of the lower extremities. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16 (1):132-9. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-132-139 (in Russ.)
2. Popova IV. Experimental study of a vascular prosthesis made by electrospinning: diss. edging. honey. Sciences / Novosibirsk; 2016. 113 p. (in Russ.)
3. Bokeria LA, Temrezov MB, Kovalenko VI. Surgical treatment of patients with atherotrombotic damage to the arteries of the lower extremities - the choice of a graft for femoral-popliteal bypass. *Annals of Surgery*. 2010;2:5-8. (in Russ.)
4. Bokeria LA, Abdulgasanov RA, Ivanov AV, Arakelyan VS. Textile vascular prostheses in angiosurgery. *Annals of Surgery*. 2019;24 (3):165-74. doi: 10.24022/1560-9502-2019-24-3-165-174 (in Russ.)
5. Lyzikov AA, Pechenkin AA, Bontsevich DN. Gnoioseptic complications of the use of woven artificial prostheses in the reconstruction of the aorto-iliac segment in patients with critical ischemia of the lower extremities. *Surgery News*. 2007;15(3):97-101 (in Russ.)
6. Abdulgasanov RA. Infection of vascular prostheses. Complex problems of cardiovascular diseases. 2016;1:12-7. doi: 10.17802/2306-1278-2016-1-12-17. (in Russ.)
7. Lyzikov AA. Infectious complications during implantation of vascular prostheses. = *Problemy Zdorov'ya i Ekologii* = *Problems of Health and Ecology*. 2011;4:75-9. (in Russ.)
8. Chen Y, Ding X, Li Y, King MW, Gao J, Zhao X. A bilayer prototype woven vascular prosthesis with improved radial compliance. *J Text Inst.* 2011;103(1):106-11. doi: 10.1080/00405000.2011.552956
9. Yeager R, McConell D, Sasaki T. et all. Aortic and peripheral prosthetic graft infection: Differential management and causes of mortality. *Amer. J. Surg.* 1985;150:36-43. doi: 10.1016/0002-9610(85)90007-8
10. Sarkisyan AS. Infection of vascular prostheses. *Journal of Surgery of Armenia*. 2011;1:23-9. (in Russ.)
11. Afinogenova AG., Darovskaya EN. Microbial biofilms of wounds: the state of the question. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2011;3(61):119-25. (in Russ.)
12. Lyzikov AA. The use of artificial prostheses in vascular reconstructions. *Surgery News*. 2010;18 (4):135-45. (in Russ.)
13. Merritt K, Hitchins VM, Nepale AR. Tissue colonization from implantable biomaterials with low numbers of bacteria. *J Biomed Mater Res.* 1999;3(44):261-65.
14. Lagoon LV. Zhavoronok SV. Bacterial biofilms and their role in the development of urinary tract infections. *Medical Journal*. 2013;4:21-7. (in Russ.)
15. Zubareva IV, Berenstein TF, Fedyanin SD. On the adhesion of gram-positive cocas. *VSMU Bulletin*. 2010;9(1):1-15. (in Russ.)
16. Mascari LM, Ross JM. Quantification of staphylococcal-collagen binding interactions in whole blood by use of a confocal microscopy shear-adhesion assay. *J. Infect Dis.* 2003;188(1):98-107. doi: 10.1086/375826

17. Tenke P. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World Journal of Urology*. 2012;30:51-57. doi:10.1007/s00345-011-0689-9
18. Suleymanov SI. The role of the infectious factor in the pathogenesis of urolithiasis. *Clinical and Laboratory Diagnostics*. 2010;7:18-23. (in Russ.) doi: 10.17816/uroved6421-27
19. Frost AF, Antsiferova NG, Baskakova NV. Synegnoia infection. Moskva, RF: Medicine, 1988. 256 p. (in Russ.)
20. Karlov AV. Adhesion of Staphylococcus aureus to implants with different physicochemical characteristics. *Bull Exp. Biol. Med.* 2002;277 (3):134. doi: 10.1023/A:1021567804286

Поступила 27.10.2020

Received 27.10.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Дорошко Евгений Юрьевич — ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь; e-mail: ronaldy93@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5395-5044>.

Лызилов Алексей Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь; e-mail: lyzikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>.

Автор, ответственный за переписку:

Дорошко Евгений Юрьевич — e-mail: ronaldy93@mail.ru

Information about authors:

Yauheni Y. Doroshko — Assistant Lecturer at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, EI «Gomel State Medical University», Gomel, Republic of Belarus; e-mail: ronaldy93@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5395-5044>.

Alexei A. Lyzikov — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, EI «Gomel State Medical University», Gomel, Republic of Belarus; e-mail: lyzikov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0639-121X>.

Corresponding author:

Yauheni Y. Doroshko — e-mail: ronaldy93@mail.ru

Comparison of data on locoregional radiofrequency ablation therapy and surgical resection of malignant liver tumors at Gomel regional clinical oncology center

© Konstantin L. Murashko¹, Vadim A. Kudrashov¹, Aliaxei M. Yurkovskiy²

¹Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to perform a comparative analysis of postoperative complications and hospital stay terms of in-patients with malignant liver tumors after atypical liver resection and locoregional radiofrequency ablation of liver metastases.

Material and methods. We analyzed the data of 295 patients with malignant liver tumors who had undergone surgical resection or radiofrequency ablation of tumor nodes.

Results. We have systemized the direct results of locoregional radiofrequency ablation under sonographic control and liver resection. 45 patients (17.8 %) after liver resection and 1 (2.3 %) patient after radiofrequency ablation developed grade III–IV complications according to the Clavien-Dindo classification. The frequency of complications is statistically significantly lower after radiofrequency ablation. The duration of hospital stay after radiofrequency ablation therapy was 4.5 ± 2.5 days. After surgical liver resection, patients stayed in hospital for 10.7 ± 2.3 days.

Conclusion. Locoregional therapy provides a statistically significant reduction in the incidence of complications and reduces the duration of hospital stay compared to liver surgery.

Key words: radiofrequency ablation, liver tumor, liver resection, local thermal exposure, ultrasound, X-ray, interventional radiology.

Author contributions: Murashko K.L., Yurkovskiy A.M., Kudryashov V.A.: research concept and design, collection of materials and creation of a sample base; obtaining experimental data; statistical data processing, editing, discussion of data, review of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

Sources of funding: the study was conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Murashko KL, Kudryashov VA, Yurkovskiy AM. Comparison of data on locoregional radiofrequency ablation therapy and surgical resection of malignant liver tumors at Gomel Regional Clinical Oncology Center. *Health and ecology Issues*. 2020;4:87–91. (In Russ.)

Сравнение данных локорегионарной радиочастотной терапии и хирургической резекции опухолевой патологии печени в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере

© К. Л. МУРАШКО¹, В. А. КУДРЯШОВ¹, А. М. ЮРКОВСКИЙ²

¹У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Республика Беларусь

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительный анализ послеоперационных осложнений и сроков пребывания пациентов в стационаре при метастатическом поражении печени после атипичной резекции печени и локорегионарной радиочастотной терапией метастазов в печени.

Материал и методы. Проанализированы данные 295 пациентов с опухолевой патологией печени, которым выполнено хирургическое лечение или радиочастотная абляция опухолевых узлов.

Результаты. Систематизированы непосредственные результаты локорегионарной радиочастотной терапии под сонографическим контролем и резекции печени. Осложнения 3–4-й степени по классификации Clavien-Dindo развились у 45 (17,8 %) пациентов после резекции печени и у 1 (2,3 %) пациента после радиочастотной абляции, частота осложнений статистически значимо ниже после радиочастотной абляции. Пребывание в стационаре после локорегионарной радиочастотной терапии составило $4,5 \pm 2,5$ дня. После хирургической резекции печени пациенты были госпитализированы на $10,7 \pm 2,3$ дня.

Заключение. Локорегионарная терапия обеспечивает статистически значимое снижение частоты осложнений и позволяет сократить сроки пребывания пациентов в стационаре в сравнении с операциями на печени.

Ключевые слова: радиочастотная абляция, опухоль печени, резекция печени, локальное тепловое воздействие, ультразвук, рентген, интервенционная радиология.

Вклад авторов: Мурашко К.А., Кудряшов В.А., Юрковский А.М.: концепция и дизайн исследования, сбор материалов и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Мурашко КА, Кудряшов ВА, Юрковский АМ. Сравнение данных локорегионарной радиочастотной терапии и хирургической резекции опухолевой патологии печени в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:87–91.

Introduction

Secondary malignant liver tumors (metastatic lesions) and primary tumors have an extremely dismal prognosis. After radical surgical treatment of primary colorectal cancer (CRC), approximately 55 % of the patients [1, 2] develop liver metastases. The life expectancy of patients with colorectal cancer who do not receive treatment does not exceed 2–6 months [2].

Secondary liver damage in CRC is 20-fold more common than in tumors of primary malignancy. As many as 20 % of the patients with primary CRC initially present with metastases, while in 50 % of the patients metastases develop as metachronous tumors [3]. According to the results of post-mortem examinations, hepatic metastases were observed in 41 % of the patients who had died of colorectal cancer [4].

The necessity to perform surgery in metastatic liver cancer over the last decades proves high results of the 3- and 5-year survival rates. The latter rate makes up 35–58 % in metastatic tumor and 25–50 % in primary hepatic cancer [4–6]. It is important to distinguish a group of patients who require extended surgeries on hepatic metastases from those who can opt for minimally invasive locoregional therapy, which reduces the incidence of post-operative complications, thus, improving the patients' quality of life. Moreover, such minimally invasive locoregional therapy reduces the economic burden considering shorter periods (fewer days) of patient stay in hospital.

According to literary data, on average the incidence of postoperative complications in liver resections is 38 %, death — 14 % [14]. In non-malignant liver resection, the complication rate is 20–30 % [15].

Atypical and anatomical liver resections [7, 8] are performed during the surgical treatment of hepatic metastatic lesions.

The objective of the study is to perform a comparative analysis of postoperative complications and hospital stay terms of inpatients with malignant liver tumors after atypical liver resection and locoregional radiofrequency ablation of liver metastases.

Material and methods

295 patients with malignant liver tumors underwent surgical treatment at the Department of Abdominal Surgery and Surgical Oncology Gomel Regional Clinical Oncology Center from 2004 to 2019. The average age of the patients was from 27 to 83, 55 ± 28 years. In the group there were 141 (47.8 %) women and 154 (52.2 %) men. Two groups of the patients were formed for comparative analysis. The first group included 252 patients having undergone liver resection, 9 of whom had undergone extended hepatic resection, and 243 patients had undergone partial hepatectomy. The second group included 43 patients having undergone radiofrequency locoregional ablation therapy of liver tumors from 2015 to 2019. All the patients had undergone preliminary percutaneous trephine biopsy for histological verification of tumor pathology under ultrasound guidance.

The groups were stratified by demographic and clinical characteristics, as well as by the number of liver tumor nodes. The statistically significant differences between the groups were due to the size of the nodes: in group 1, the size and number of nodes were higher than in group 2. Having analyzed the results of the performed surgeries (tables 2 and 3), we would like to note that the differences between the groups were as follows: significantly longer stay of patients in bed after surgical liver resection, as well as the number of complications prevailing in the first group, which was related to extensive surgical intervention.

The groups matched in terms of age (t-test, $p > 0.05$) and gender (Fisher exact, $p = 0.5$).

Group 1 (age — 59.6 years (56; 64.0)) and the experimental group (age — 62.0 years (58; 70)) were comparable in age (U-test: $Z = 0.6$; $p = 0.56$).

Statistical processing was performed using the Statistica8.0 software package (Stat Soft Inc, USA). The data are presented as

medians and standard deviation ($M \pm SD$). The comparison of expert and patient assessments was performed using the Fisher Test for two dependent groups. The critical significance level of the null statistical hypothesis (p) was taken as 0.05.

Table 1 — Ratio of surgical interventions and complications

Index		Group 1 n = 252	Group 2 n = 43	Significance of difference, p
Sexual attitude, M: F		132:120	22:21	p (f-test) = 0.5
Age, years ($M \pm SD$)		54.4 $\pm$ 27.7	62.5 $\pm$ 20.5	p (u-test) = 0.56
Diagnosis, number of cases	Primary liver cancer	18	4	p (f-test) = 0.4
	Liver metastases	234	39	p (f-test) = 0.9
Number of tumor nodes	1	170	30	p (f-test) = 0.5
	2–3	66	10	p (f-test) = 0.45
	More than 3	16	3	p (f-test) = 0.55
Node size, cm ($M \pm SD$)		6.4 $\pm$ 5.5	4.4 $\pm$ 3.1	p (t-test) = 0.05

The differences between the two groups were not significant. Metastases prevailed in the diagnosis of liver damage.

A total of 59 metastases were treated using locoregional radiofrequency ablation therapy (a total of 30 (50.8 %) patients presented with a solitary tumor lesion, 10 patients (33.9 %) had 2 lesions, and 3 lesions were found in 3 (15.3 %) patients). Locoregional RFA was performed if the size of tumor lesions varied from 0.6 to 5.2 cm (2.9 ± 2.3 cm).

The presence of 5 tumor lesions up to 5 cm in diameter located in the liver parenchyma had served as an inclusion criterion for locoregional radiofrequency ablation therapy. In addition to the size and number of nodes, the following indications had been observed: the possibility of a safe access to tumors (the location of nodes is not closer than 1 cm from the portal or hepatic veins, lobar bile ducts); residual tumor after previous radiofrequency ablation or other treatment; local recurrence after previous radiofrequency ablation [2, 12]. The inclusion criteria for hepatic resection included a target surgical margin of 10–15 mm and immediate proximity to or ingrowth into the lobular bile ducts.

General contraindications: since the introduction of the method up to the present time, the factors limiting the use of the ablation have remained unchanged: the patient has an artificial pacemaker; liver cirrhosis of class «C» (Child-Pugh); uncorrected blood clotting disorders (platelet count less than 50,000/m, prothrombin time coefficient less than 50 %); subcapsularly located tumors adjacent to the gallbladder, bowel loop, stomach wall [13].

The extent of cancerous damage in the liver was assessed using the sum of the long-

est diameters for the tumor nodal lesions [9]. In the group of patients who underwent locoregional radiofrequency therapy, the diameter varied from 1.2 to 7.5 cm, (4.4 ± 3.2 cm), the dimensions of hepatic lesions requiring resection varied from 9 to 120 mm; and the average size made up 3.2 ± 1.8 cm, which corresponded to stage I–II according to the Gennari classification [11]. After the surgery, the patients in both the groups received chemotherapy.

Results

All the patients had been operated at the same oncology center, by one team of specialists, using the same technique. Postoperative supervision corresponded to the management of patients in the standard postoperative period. On the day before the surgery, the patients had had no dietary restrictions. In the evening before the operation, a subcutaneous injection of anticoagulant drugs in a prophylactic dosage had been performed. Before the patient was taken to the operating room in the department, antibiotic prophylaxis with 2nd generation cephalosporins had been done. If the operation lasted more than 4 hours, the drug was re-administered. Later, antibiotics were used only in the presence of such risk factors for infectious complications as a long operation duration, a large amount of blood loss, a history of cholangitis and other infectious processes. The anesthetic treatment included general anesthesia using gas anesthetics in combination with fentanyl and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Postoperative complications were assessed by five grades according to the improved Clavien-Dindo classification [10].

Table 2 — Data on the complications in the postoperative period according to the Clavien-Dindo classification

Complication grades according to the Clavien-Dindo classification	Group 1 n = 252	Group 2 n = 43	The significance of the difference, p
1–2 grades, number of cases	179 (71 %)	17 (39.5 %)	p (f-test) = 0.03
3–4 grades, number of cases	45 (17.8 %)	1 (2.3 %)	p (f-test) = 0.01
5 grades, number of cases	19 (7.5 %)	0	p (f-test) = 0.05

Postoperative mortality (III–IV grades) in group 1 was found in 19 patients (7.5 %).

Postoperative complications (III–IV grades) associated with the resection of primary and metastatic lesions were reported in 45 cases (17.8 %) in the group of patients who had undergone liver resection without locoregional radiofrequency ablation. After locoregional radiofrequency ablation, a total of 26 (60.5 %) patients had no complications. Minor complications which did not require treatment were

reported in 17 patients (39.5 %). Hepatic abscess (Clavien-Dindo IIIa), which had developed in 1 patient (2.3 %) on day 20, was subsequently managed with ultrasound-guided percutaneous drainage. Indolent complications included mostly complex conditions, whereof vagus reactions and pain syndromes lasting up to 6 hours markedly prevailed. No cases of prolonged hemorrhage in the peritoneal cavity were reported. Postoperative mortality after locoregional therapy was not observed.

Table 3 — Data on complications after surgical liver resection in the postoperative period. III–IV grades according to the Clavien-Dindo classification

Complications after liver resection	Group 1 n = 252, number of cases	Group 2 n = 43, number of cases
Bile leakage from the liver resection site	8	—
Pleuritis	5	—
Subhepatic abscess	6	—
Intraperitoneal hemorrhage	3	—
Hepatic abscess	—	1
Seroma of the bed of the left hepatic lobe	4	—
Necrosis of the left lobe of the liver	2	—
Intraperitoneal hematoma	5	—
Postoperative wound infection	10	—
Thromboembolism of the pulmonary artery	2	—
Total	45 (17.8 %)	1 (2.3 %)

The bed-day of the patients at the postoperative period was (7.6 ± 2.4 mm).

The patient hospital stay after radiofrequency therapy amounted to 4.5 ± 2.5 days. After liver resection, the patients stayed in hospital for 10.7 ± 2.3 days.

The patients were discharged in the absence of deviations in the results of physical research methods, clinical complaints and normalization of laboratory tests (hepatic liver enzymes).

Thus, locoregional radiofrequency therapy is less traumatic compared to liver resection and allows achieving fewer complications and lower patient mortality. It takes less time for the patients to recover, thus reducing their hospital stay. Locoregional therapy is more cost-effective treatment.

When performing radiofrequency ablation of formations with a working diameter of more than 50 mm, the probability of complete destruction of the tumor is significantly

reduced, and the risk of complications associated with the procedure increases.

The proximity of the tumor in relation to large intrahepatic vessels is a relative contraindication, since the effectiveness of radiofrequency therapy in this area can be reduced due to the effect of heat removal. Radiofrequency ablation is a safe treatment method for patients with primary and metastatic liver tumors and is not associated with a large number of complications.

Nevertheless, surgical liver resection remains the main method of treating patients with malignant tumors of the liver, has fewer contraindications and, undoubtedly, is a more radical method of treatment.

Conclusion

The analysis has showed that the use of the method of locoregional radiofrequency therapy makes it possible to decrease the rates of complications associated with liver surgery.

Locoregional radiofrequency therapy of malignant liver tumors allows shortening of hospital stay of patients and enhancing their rehabilitation potential.

Taking into account higher postoperative survival rates, surgical resection of the liver is considered reasonable in both synchronous and metachronous liver metastases.

REFERENCES

1. Truty MJ, Vauthey J-N. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1219-25.
2. Gillams AR. Radiofrequency ablation in the management of liver tumors. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(1):9-16.
3. Patjutko JuI, Chuchuev ES, Podluzhnyj DV, Poljakov AN, Agafonova MG. Hirurgicheskaja taktika v lechenii bol'nyh kolorektal'nym rakom s sinhronnymi metastazami v pecheni. *Onkologicheskaja Koloproktologija*. 2011;(2):13-19. (In Russ).
4. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2003;(9):193-200.
5. Patyutko Yu.I. Diagnostika i lechenie metastazov kolorektal'nogo raka v pecheni. *Rossiyskiy Med. Zhurnal*. 2009;(22):1505. (In Russ).
6. Granov DA, Tarazov PG. Rentgenojendovaskuljarnye vmeshatel'stva v lechenii zlokachestvennyh opukholej pecheni. SPb, RF: *Foliant*. 2002. 287 p. (In Russ).
7. Vishnevskii VA, Kubyshkin VA, Odaryuk TS. Taktika khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s metastazami kolorektal'nogo raka v pecheni. V: *Aktual'nye problemy sovremennoj khirurgii: trudy kongressa*. Moskva, RF; 2003. 150 p. (In Russ).
8. Patyutko YuI. Khirurgicheskoe lechenie zlokachestvennykh opukholej pecheni. Moskva, RF; 2005. 312 p. (In Russ).
9. Petrenko KN. Radiochastotnaya ablatsiya v lechenii metastaticheskogo kolorektal'nogo raka: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, RF; 2007. 27 p. (In Russ).
10. Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug; 240(2):205-13.
11. Gennari L. et al. Proposal for a clinical classification of liver metastases. *Tumors*. 1982;Vol 68:443-49.
12. Wood TF, Pose DV, Chung M. et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol*. 2000;(7):593-600.
13. Lencioni R, Crocetti L. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiol*. 2012;(262):43-58.
14. Lai EC, Fan ST, Lu CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg*. 1995 Mar;221(3):291-98.
15. Capussotti L, Borgunovo G, Bouzari H, Smadja C, Grange D, Franco D. Results of major hepatectomy for large primary liver cancer in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. 1994 Mar;81(3):427-31.

Поступила 06.11.2020

Received 06.11.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Information about authors:

Konstantin L. Murashko — ultrasound diagnostician at the Department of Ultrasound Diagnostics of the health institution «Gomel Regional Clinical Oncology Center»; e-mail: kostya199172@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3997-7612>

Vadim A. Kudrashov — surgical oncologist, Head of the Abdominal Oncology Ward of the health institution «Gomel Regional Clinical Oncology Center»; <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>

Aliaxe M. Yurkovskiy — Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No.3 with the course of Radiodiagnostics of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: yurkovsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

Corresponding author:

Konstantin L. Murashko — e-mail: kostya199172@gmail.com

Сведения об авторах:

Мурашко Константин Леонидович — врач УЗИ отделения ультразвуковой диагностики У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; e-mail: kostya199172@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3997-7612>

Кудряшев Вадим Андреевич — врач хирург-онколог, заведующий онкологическим абдоминальным отделением У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>

Юрковский Алексей Михайлович — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 3 с курсом лучевой диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: yurkovsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

Автор, ответственный за переписку:

Мурашко Константин Леонидович — e-mail: kostya199172@gmail.com

Реорганизация цитоскелета лимфоцитов, вызванная кратковременным действием электромагнитного поля сверхнизкой частоты (50 Гц) на кровь *in vitro*

© А. Н. Шклярова¹, Е. В. Цуканова¹, М. Н. Стародубцева^{1,2}, И. А. Чешик¹

¹ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Республика Беларусь

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить изменения параметров структуры и механических свойств поверхностного слоя лимфоцитов крови крысы после однократного действия (30 мин и 2 ч) электромагнитного поля сверхнизкой частоты (ЭМП-СНЧ) на цельную кровь крысы *in vitro*.

Материал и методы. Цельную кровь крысы линии Wistar (возраст — 4,5 мес.) подвергали действию ЭМП-СНЧ (50 Гц, В = 0,79 мТл), производимого экспериментальной установкой на основе катушки Гельмгольца. Лимфоциты выделяли из крови с помощью метода седиментации в градиенте плотности Histopaque-1077, помещали на поверхность предметных стекол, фиксировали глутаровым альдегидом и высушивали. Атомно-силовую микроскопию (АСМ) проводили на атомно-силовом микроскопе Bioscope Resolve в режиме PeakForce QMN на воздухе.

Результаты. По результатам анализа АСМ-изображений лимфоциты были классифицированы на несколько морфологических типов в зависимости от размера ламеллоподий. Для лимфоцитов с ламеллоподиями от 400 до 1100 нм были проанализированы механические свойства малых участков их поверхности размером 250 × 250 нм. Выявлено увеличение модуля упругости поверхности лимфоцитов после кратковременного действия (30 мин) ЭМП-СНЧ. С увеличением времени действия ЭМП-СНЧ до 2 ч упругие (модуль упругости) и адгезионные (сила адгезии между острием АСМ-зонда и поверхностью клетки) свойства лимфоцитов существенно ослабевают.

Заключение. Впервые методом АСМ выявлены наномасштабные изменения структуры и механических свойств поверхности лимфоцитов крысы после кратковременного действия ЭМП-СНЧ (50 Гц, 0,79 мТл, 30 мин), которые свидетельствуют об активации функций лимфоцитов как компонента иммунной системы в ответ на действие ЭМП-СНЧ.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, электромагнитное поле, лимфоциты, кровь, механические свойства, крыса.

Вклад авторов: Стародубцева М.Н., Чешик И.А.: разработка концепции и дизайна исследования; Стародубцева М.Н.: написание основных частей статьи и корректировка окончательного текста; Шклярова А.Н., Цуканова Е.В.: подготовка образцов, получение экспериментальных данных, статистический анализ данных, подготовка иллюстраций и текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении и утверждении окончательного варианта рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: ГПНИ «Природопользование и экология» (задание 3.02).

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Шклярова АН, Цуканова ЕВ, Стародубцева МН, Чешик ИА. Реорганизация цитоскелета лимфоцитов, вызванная кратковременным действием электромагнитного поля сверхнизкой частоты (50 Гц) на кровь *in vitro*. Проблемы здоровья и экологии. 2020;4:92–98.

Lymphocyte cytoskeleton reorganization caused by a short-term action of an extremely low frequency electromagnetic field (50 Hz) on the blood *in vitro*

© Anastasia N. Shklyarova¹, Elena V. Tsukanova¹, Maria N. Starodubtseva^{1,2}, Igor A. Cheshik¹

¹Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to detect changes in the parameters of the structure and mechanical properties of the surface layer of lymphocytes in the blood of a rat after a single action (30 min and 2 h) of an extremely low frequency electromagnetic field (ELF EMF) on the rat's whole blood *in vitro*.

Material and methods. We exposed the whole blood of a Wistar rat (4.5 months) to the effect of ELF EMF (50 Hz, B = 0.79 mT), generated by an experimental setup based on a Helmholtz coil. Lymphocytes were isolated from the blood using the Histopaque-1077 density gradient sedimentation method, then were placed on the surface of glass slides and fixed with glutaraldehyde, and finally were dried. We performed atomic force microscopy (AFM) using the atomic force microscope Bioscope Resolve in the PeakForce QMN mode in air.

Results. On the basis of the results of the analysis of the AFM images, we classified the lymphocytes into several morphological types depending on the size of the lamellopodium. We analyzed the mechanical properties of the surface areas sized 250 nm × 250 nm for lymphocytes with the lamellopodium sized 400–1100 nm. The analysis found an rise in the elastic modulus of the lymphocyte surface after a short-term action (30 min) of ELF EMF. When the time of the ELF EMF exposure was increased up to 2 hours, the elastic (elastic modulus) and adhesive properties (the adhesion force between the AFM probe tip and cell surface) of the lymphocytes were significantly weakened.

Conclusion. For the first time using the AFM method we have detected nanoscale changes in the structure and mechanical properties of the surface of the rat's lymphocytes after a short-term action of ELF EMF (50 Hz, 0.79 mT, 30 min), which are indicative of the activation of the functions of lymphocytes as an immune system component in response to the short-term exposure of ELF EMF.

Key words: atomic force microscopy, electromagnetic field, lymphocytes, blood, mechanical properties, rat.

Author contributions: Starodubtseva M. N. and Cheshik I. A. developed the concept and design of the study, Starodubtseva M. N. wrote the main parts of the article and corrected the final text; Shklyarova N. N. and Tsukanova A. U. prepared samples, obtained experimental data, analyzed statistical data, prepared illustrations and the text of the article. All the authors participated in the discussion and approval of the final version of the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: State Research Program «Nature Management and Ecology» (task 3.02).

FOR CITATION:

Shklyarova AN, Tsukanova EV, Starodubtseva MN, Cheshik IA. Lymphocyte cytoskeleton reorganization caused by a short-term action of an extremely low frequency electromagnetic field (50 Hz) on the blood *in vitro*. *Health and ecology Issues*. 2020;4:92–98. (In Russ.)

Введение

Электромагнитные поля сверхнизкой частоты (50 Гц) являются важным экологическим фактором, под влиянием которого протекает трудовая деятельность и повседневная жизнь современного человека. Низкочастотные электромагнитные поля были классифицированы Международным агентством по изучению рака как предполагаемый канцероген для человека. Однако в настоящее время в открытых источниках имеются противоречивые данные об эффектах, вызываемых низкочастотными электромагнитными полями на биологические системы: от клеток до целых организмов. Эти противоречия связаны как с различиями в аппаратуре, используемой для создания электромагнитных полей, и экспериментальных конструкций, так и временем действия, клеточными линиями, видами животных, штаммов и возрастом [1]. Эффекты низкочастотных электромагнитных полей на клетки, установленные экспериментально, многообразны и включают в себя увеличение продукции свободных радикалов, изменение генного материала клеток (различные модификации нуклеиновых кислот), увеличение уровня пролиферации клеток, изменение механизмов внутриклеточной сигнализации, модификацию цитоскелета. Во многих исследованиях выявлено, что электромагнитное поле низкой частоты *in vivo* и *in vitro* вызывает увеличение продукции активных форм кислорода, свобод-

ных радикалов и двойные разрывы ДНК [2, 3]. Низкочастотные электромагнитные поля оказывают влияние на цитоскелет. Так, показано, что слабое электромагнитное поле частотой 50 Гц изменяет состояние и структуру актинового цитоскелета, способствуя миграции клеток, с возможным механизмом вовлечения рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Кроме этого установлено, что электромагнитное поле частотой 50 Гц и индукцией 0,4 мТл подавляет динамику микротрубочек, способствует кластеризации EGFR и запускает фосфорилирование EGFR по сайтам Y1173 и S1046/1047. Эти эффекты зависят от Ca²⁺-зависимых сигнальных путей с вовлечением кальциевых каналов L-типа и повышением внутриклеточной концентрации ионов кальция. Полученные данные свидетельствуют об активации низкочастотным электромагнитным полем всей системы цитоскелета в отсутствие EGF, механизмы которой включают EGFR и LTCC/Ca²⁺-сигнальные пути [4].

Анализ данных научных публикаций показывает возможность существенного изменения состояния поверхности (поверхностного слоя, включающего кортикальный актиновый цитоскелет) клеток при действии низкочастотного электромагнитного поля с вовлечением различных путей клеточной сигнализации. Выраженность изменений зависит от условий воздействия, параметров поля и типов клеток. При этом вопросы изменения механических свойств клеток, состава и состояния их поверхностного

слоя при действии низкочастотного электромагнитного поля, особенно на наномасштабном уровне, не изучались. Технически подобного рода исследование можно осуществить с помощью новейших методов атомно-силовой микроскопии, например, с помощью метода количественного картирования наномеханических свойств поверхности клеток PeakForce QNM.

Тканью организма, интегрально связывающей все его органы и системы, является кровь, относящаяся к тканям внутренней среды. Основными форменными элементами крови являются эритроциты, тромбоциты и лейкоциты. В отличие от эритроцитов и тромбоцитов, лейкоциты являются полноценными клетками с основными органеллами, включая иерархическую трехмерную систему цитоскелета. Лимфоциты занимают второе место по численности среди лейкоцитов крови взрослого человека (после нейтрофильных гранулоцитов) и первое место — среди лейкоцитов крови половозрелой крысы.

Цель исследования

Выявить изменения параметров структуры и механических свойств поверхностного слоя лимфоцитов крови крысы после однократного действия (30 мин и 2 ч) электромагнитного поля частотой 50 Гц на цельную кровь крысы *in vitro*.

Материал и методы

Исследования выполнены на крови самца крысы линии Wistar возрастом 4,5 месяца. Все экспериментальные работы с лабораторным животным проводили в соответ-

ствии 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.

Венозную кровь получали путем отбора из воротной вены, вскрывая брюшную полость, на фоне глубокого наркоза. Полученную кровь объемом 5 мл помещали в пробирку с 1 мл антикоагулянта (3,2 % двузамещенный цитрат натрия), далее образец разделялся на опытный и контрольный в равных объемах.

Опытный образец крови крысы подвергали действию электромагнитного поля частотой 50 Гц, производимого экспериментальной установкой на основе катушки Гельмгольца. Индукция магнитного поля была 0,79 мТл. Опытный образец крови инкубировали в ЭМП-СНЧ в течение 30 мин или 2 ч при комнатной температуре (17–20 °С) и влажности ($\phi = 79\%$). Контрольный образец крови выдерживали при тех же условиях, исключая действие электромагнитного поля.

Лимфоциты выделяли из крови с помощью метода седиментации в градиенте плотности Histopaque-1077 (400 g, 20 °С, 30 мин). Суспензию клеток (100 мкл) наносили на предметные стекла с адгезивным покрытием и оставляли в термостате на 15 минут при 37 °С. Для фиксации клеток использовали 1 % раствор глутарового альдегида (15 мин при 37 °С). Время после облучения до фиксации лимфоцитов для всех образцов было одинаковым и равнялось 130 минутам. Образцы клеток дважды отмывали в дистиллированной воде и высушивали при комнатных условиях (рисунок 1).

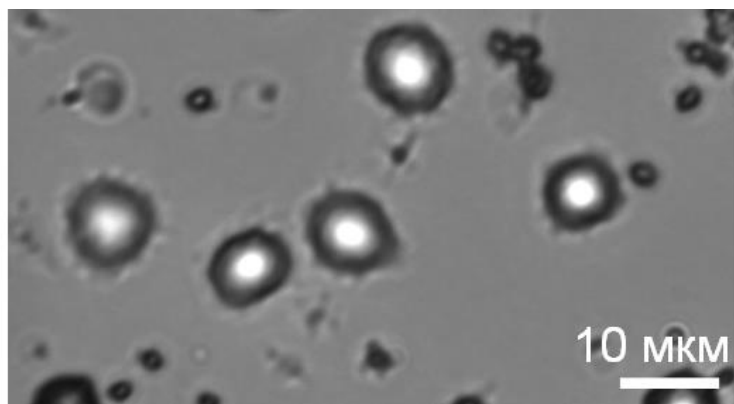


Рисунок 1 — Световая микрофотография образцов лимфоцитов крови после действия ЭМП-СНЧ в течение 30 мин. Неокрашенный препарат

АСМ проводили на приборном комплексе, включающем атомно-силовой

микроскоп Bioscope Resolve фирмы Bruker с инвертированным световым микроско-

пом Axio Observer фирмы Zeiss. Сканирование осуществляли в режиме PeakForce QMN на воздухе при комнатных условиях (зонд — Scan Asyst-Air (Bruker), $k = 0,4$ N/m, радиус острия зонда — 2 nm). Записывали АСМ-изображения целых клеток и участков их поверхности размером 250×250 нм с разрешением 256×256 пикселей со скоростью 0,3 Гц одновременно по нескольким каналам (рисунок 2). Для каждого АСМ-изображения участка поверхности клетки, содержащего 65536 точек, рассчитывали медиану записываемого параметра. Результаты статистического анализа медиан для разных экспериментальных групп ($n = 3-12$) представлены в виде медианы и границ интерквартильного интервала (Me (LQ; UQ)). Сравнение средних выборочных показателей проводили с использованием критерия Уалда-Вольфовица.

Результаты и обсуждение

АСМ позволяет проводить исследование свойств отдельных клеток и даже малых участков их поверхности. Популяция лимфоцитов крови является неоднородной. По размерам, определяемым по световым микрофотографиям, лимфоциты делят на малые, средние и большие. По функциональному признаку выделяют Т-, В- и НК-лимфоциты. По процентному содержанию в популяции лимфоцитов крови основными являются малые (по размерам) и Т-лимфоциты (по функции).

По АСМ-данным лимфоциты, адгезированные к поверхности стекла, представляют собой куполообразные клетки с крупной ядерной областью и выраженными в разной степени краевыми структурами: филоподиями и ламеллоподиями (рисунок 3).

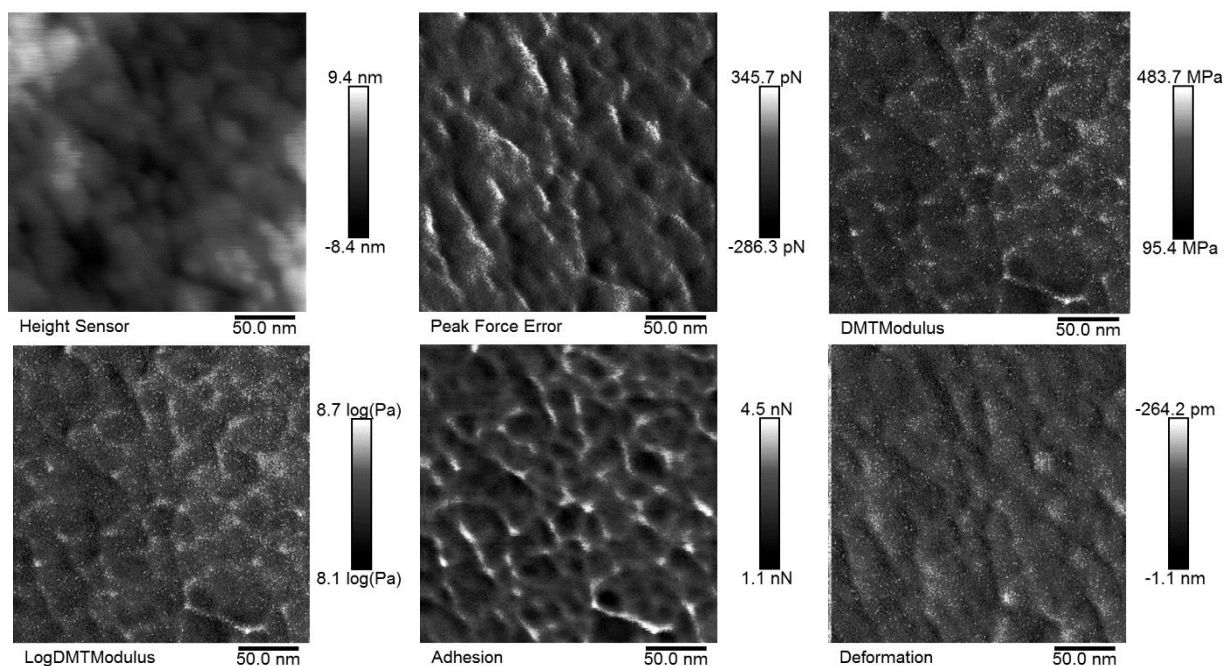


Рисунок 2 — Типичные карты (АСМ-изображения) структурных и механических свойств поверхности лимфоцита образца клеток, приготовленных из крови, подвергшейся действию ЭМП-СНЧ в течение 2 ч

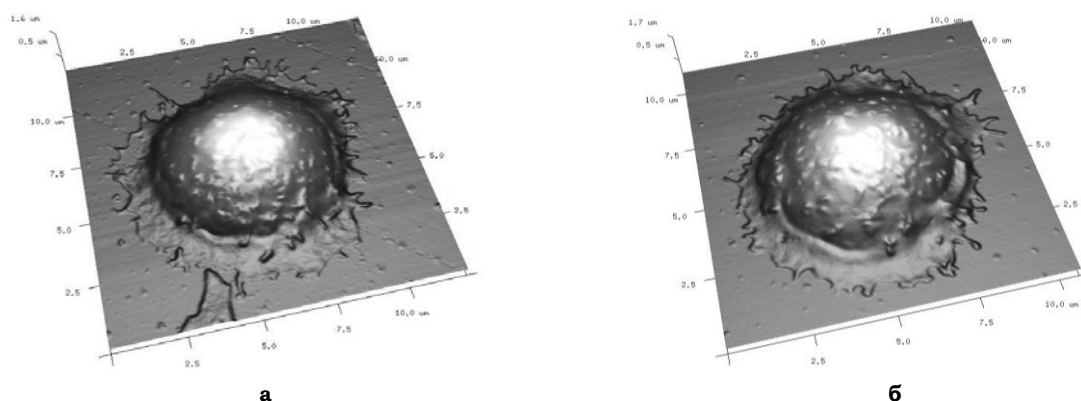


Рисунок 3 — Трехмерные топографические АСМ-изображения лимфоцитов:
а — контроль — 30 мин; размер области сканирования — 12×12 мкм, 256×256 пикселей;
б — ЭМП-СНЧ — 30 мин; размер области сканирования — 11×11 мкм, 256×256 пикселей

Средний диаметр лимфоцитов, измеренный с учетом краевых структур, находится в диапазоне 8–10 мкм и не зависит существенно от экспериментальных условий

(рисунок 4). По результатам анализа морфологии клеток все лимфоциты были сгруппированы в несколько групп в зависимости от развитости их краевых структур (рисунок 4).

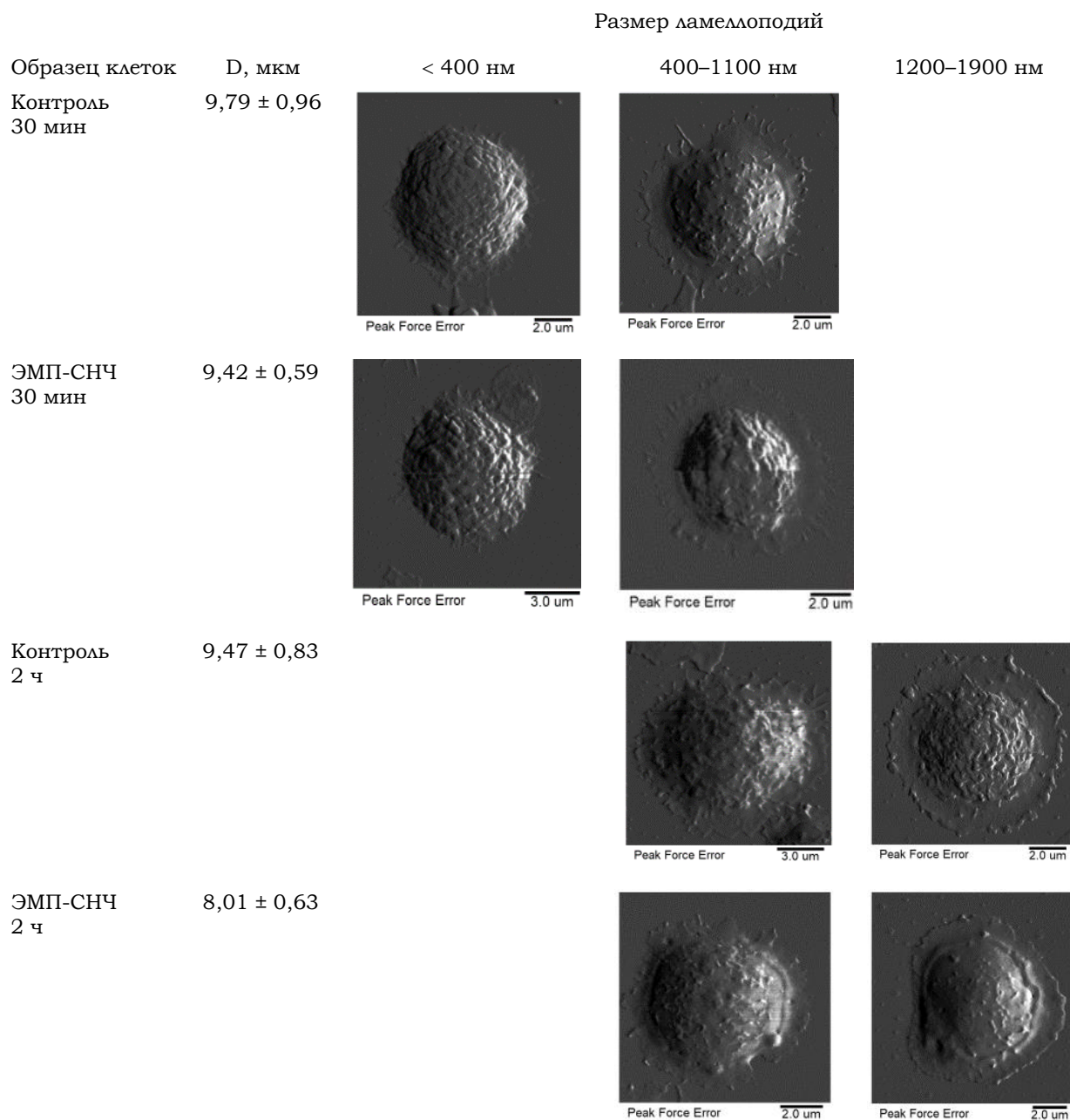


Рисунок 4 — Классификация лимфоцитов по размеру ламеллоподий для разных выборок (данные представлены как границы 95 % доверительного интервала)

Самой многочисленной и присутствующей во всех исследуемых образцах лимфоцитов была группа клеток с размером ламеллоподий от 400 до 1100 нм. Именно для этой группы было проведено сравнительное изучение механических характеристик поверхности клеток в образцах крови без и после действия ЭМП-СВЧ. В исследовании записывали карты свойств поверхности клет-

ки (топографические изображения поверхности и карты адгезионных и упругих свойств) для участков размером 250×250 нм с разрешением 256×256 пикселей (рисунок 2). В таблице 1 представлены средние значения параметров, характеризующих механические свойства этих малых участков поверхности лимфоцитов: модуль упругости (E) и силу (неспецифической) адгезии (F_a).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика механических свойств поверхности лимфоцитов разных выборок с размером ламеллоподий 400–1100 нм

Параметр	Контроль — 30 мин	ЭМП-СНЧ — 30 мин	Контроль — 2 ч	ЭМП-СНЧ — 2 ч
Е, МПа	348,5 (227,4; 370,5)*	672,0 (316,7; 1168,5)	340,7 (330,5; 379,4)*	342,7 (338,1; 352,4)*
F _a , нН	3,39 (1,63; 4,18)	4,96 (3,18; 8,96)***	7,36 (6,78; 7,52)**	2,41 (2,40; 2,46)****

* — $p < 0,05$ в сравнении с ЭМП-СНЧ — 30 мин; ** — $p = 0,036$ в сравнении с контролем — 30 мин; *** — $p = 0,004$ в сравнении с ЭМП-СНЧ — 2 ч; **** — $p = 0,039$ в сравнении с контролем — 2 ч, критерий Уалда-Вольфовица

Данные таблицы указывают на наличие существенных изменений параметров механических свойств поверхности лимфоцитов на наномасштабе, индуцированные как действием электромагнитного поля низкой частоты, так и «старением» *in vitro* — хранением крови при комнатных условиях в течение 2 ч. Модуль упругости поверхности лимфоцитов существенно увеличивается после кратковременного (30 мин) нахождения крови в ЭМП-СНЧ. Жесткость поверхности лимфоцитов снижается с увеличением времени пребывания крови в электромагнитном поле до 2 ч (таблица 1). Кратковременное действие (30 мин) ЭМП-СНЧ ведет также к увеличению силы адгезии между острием АСМ-зонда и поверхностью клетки. Но, благодаря увеличению также и степени гетерогенности распределения механических свойств в этом случае, изменение параметра не является статистически значимым. С увеличением времени пребывания крови в электромагнитном поле (2 ч) сила адгезии существенно снижается и становится меньше силы адгезии, характерной для контрольных образцов, хранимых при тех же условиях в отсутствии поля (таблица 1).

Увеличение жесткости и «липкости» поверхности клеток при кратковременном действии ЭМП-СНЧ на кровь свидетельствует об активации цитоскелетной системы лимфоцитов (кортикальный цитоскелет). Данные литературных источников указывают на активацию сигнальных путей и повышение концентрации внутриклеточного кальция, что может являться механизмами реорганизации цитоскелета. Эти изменения носят временной характер при условиях эксперимента ($B = 0,79$ мТл). С увеличением времени пребывания крови в ЭМП-СНЧ имеет место значительное снижение активности цитоскелета (жесткости поверхности клеток), а также поверхность клеток становится существенно менее липкой.

Динамические перестройки актинового цитоскелета важны для выполнения Т-лимфоцитами их основных функций. Они необходимы для миграции клеток по орга-

низму, для узнавания антигенов, для формирования и стабилизации иммунологического синапса на границе раздела между антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами [5]. Полимеризация актина, приводящая к образованию ламеллоподий и дистального полюса, облегчает распознавание Т-клетками антигенпрезентирующих клеток [6]. Согласно полученным нами данным, кратковременное действие ЭМП-СНЧ (30 мин) с индукцией 0,79 мТл ведет к активации актинового цитоскелета лимфоцитов и, следовательно, основных функций лимфоцитов как компонента иммунной системы. Эта активация лимфоцитов пропадает при более продолжительном воздействии (2 ч) поля с изучаемыми характеристиками.

Заключение

Впервые методом атомно-силовой микроскопии выявлены изменения структуры кортикального цитоскелета лимфоцитов крови крысы после кратковременного действия ЭМП-СНЧ (50 Гц) с индукцией 0,79 мТл, которые свидетельствуют об активации функций лимфоцитов как компонента иммунной системы в ответ на действие электромагнитного поля. Эти изменения свойств лимфоцитов зависят от времени нахождения крови в ЭМП-СНЧ. Дальнейшие исследования в данном направлении целесообразны и помогут лучше понять потенциальные риски, которые несет увеличение использования электрических устройств — излучателей ЭМП-СНЧ на кровь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diab KA, The Impact of the Low Frequency of the Electromagnetic Field on Human. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1237:135-149. doi: 10.1007/5584_2019_420
2. Buldak RJ, Polaniak R, Buldak L, Zwirska-Korczala K, Skonieczna M, Monsiol A et al. Short-Term Exposure to 50 Hz ELF-EMF Alters the Cisplatin-Induced Oxidative Response in AT478 Murine Squamous Cell Carcinoma Cells. *Bioelectromagnetics.* 2012 Dec;33(8):641-51. doi: 10.1002/bem.21732
3. Esmaeili T, Majd A, Irian S, Nabiuni M, Ghahremaninejad F Assessment of DNA Damage Using Random Amplified Polymorphic DNA in Vegetative-Stage Bean (*Phaseolus Vulgaris L.*) Grown

- Under a Low Frequency Electromagnetic Field. *Appl Ecol Environ Res.* 2017;15(4):729-39. doi:10.15666/aeer/1504_729739
4. Wu X, Du J, Song W, Cao M, Chen S, Xia R Weak Power Frequency Magnetic Fields Induce Microtubule Cytoskeleton Reorganization Depending on The Epidermal Growth Factor Receptor and the Calcium Related Signaling. *PLoS One.* 2018 Oct 12;13(10):e0205569. doi: 10.1371/journal.pone.0205569
 5. Samstag Y, Eibert SM, Klemke M, Wabnitz GH. Actin Cytoskeletal Dynamics in T Lymphocyte Activation and Migration. *J Leukoc Biol.* 2003 Jan;73(1):30-48. doi: 10.1189/jlb.0602272. PMID: 12525560
 6. Billadeau D, Nolz, J, Gomez T Regulation of T-cell Activation by the Cytoskeleton. *Nat Rev Immunol.* 2007 Feb;7(2):131-43. doi: 10.1038/nri2021
- REFERENCES**
1. Diab KA, The Impact of the Low Frequency of the Electromagnetic Field on Human. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1237:135-149. doi: 10.1007/5584_2019_420
 2. Buldak RJ, Polaniak R, Buldak L, Zwirska-Korczala K, Skonieczna M, Monsiol A et al. Short-Term Exposure to 50 Hz ELF-EMF Alters the Cisplatin-Induced Oxidative Response in AT478 Murine Squamous Cell Carcinoma Cells. *Bioelectromagnetics.* 2012 Dec;33(8):641-51. doi: 10.1002/bem.21732
 3. Esmaeili T, Majd A, Irian S, Nabiuni M, Ghahremaninejad F Assessment of DNA Damage Using Random Amplified Polymorphic DNA in Vegetative-Stage Bean (*Phaseolus Vulgaris L.*) Grown Under a Low Frequency Electromagnetic Field. *Appl Ecol Environ Res.* 2017;15(4):729-39. doi:10.15666/aeer/1504_729739
 4. Wu X, Du J, Song W, Cao M, Chen S, Xia R Weak Power Frequency Magnetic Fields Induce Microtubule Cytoskeleton Reorganization Depending on The Epidermal Growth Factor Receptor and the Calcium Related Signaling. *PLoS One.* 2018 Oct 12;13(10):e0205569. doi: 10.1371/journal.pone.0205569
 5. Samstag Y, Eibert SM, Klemke M, Wabnitz GH. Actin Cytoskeletal Dynamics in T Lymphocyte Activation and Migration. *J Leukoc Biol.* 2003 Jan;73(1):30-48. doi: 10.1189/jlb.0602272. PMID: 12525560
 6. Billadeau D, Nolz, J, Gomez T Regulation of T-cell Activation by the Cytoskeleton. *Nat Rev Immunol.* 2007 Feb;7(2):131-43. doi: 10.1038/nri2021

Поступила 06.11.2020

Received 06.11.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Шклярская Анастасия Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей Института радиобиологии НАН Беларуси; e-mail: anshklyarava@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6365-3856>

Цуканова Елена Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей Института радиобиологии НАН Беларуси; e-mail: elenatsukanova14@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5535-9294>

Стародубцева Мария Николаевна — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры медицинской и биологической физики УО «Гомельский государственный медицинский университет», ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей Института радиобиологии НАН Беларуси; e-mail: marysta@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8516-0884>

Чешик Игорь Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент, директор Института радиобиологии НАН Беларуси; e-mail: irb@irb.basnet.by, <https://orcid.org/0000-0003-4436-9371>

Автор, ответственный за переписку:

Стародубцева Мария Николаевна — e-mail: marysta@mail.ru

Information about authors:

Anastasia N. Shklyarova — junior researcher at the Laboratory of Experimental Biological Models of the Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus; e-mail: anshklyarava@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6365-3856>

Elena V. Tsukanova — junior researcher at the Laboratory of Experimental Biological Models of the Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus; e-mail: elenatsukanova14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5535-9294>

Maria N. Starodubtseva — Doctor of Biological Science, Associate Professor, Professor at the Department of Medical and Biological Physics of the EI «Gomel State Medical University», leading researcher at the Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus; e-mail: marysta@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8516-0884>

Igor A. Cheshik — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Director of the Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus; e-mail: irb@irb.basnet.by, <https://orcid.org/0000-0003-4436-9371>

Corresponding author:

Maria N. Starodubtseva — e-mail: marysta@mail.ru

Особенности жизнестойкости и эмоционального выгорания среднего медицинского персонала районного звена

© Т. Ю. Лагодич¹, Н. Г. Новак¹, Л. Г. Соболева², Т. М. Шаршакова²

¹УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины», г. Гомель, Республика Беларусь

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности эмоционального выгорания медицинских работников среднего звена с разным уровнем жизнестойкости.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 104 медицинских работника среднего звена. Для выявления особенностей жизнестойкости и эмоционального выгорания были использованы методика «Диагностика уровня эмоционального выгорания» (В.В. Бойко) и Тест жизнестойкости С. Мадди (адаптация Е.Н. Осина, Е.И. Рассказовой).

Результаты. В группе медицинских работников с низким уровнем жизнестойкости выявлено значительно больше лиц с выраженными признаками и симптомами эмоционального выгорания, чем в группе медицинских работников со средним и высоким уровнями жизнестойкости. Выявлены особенности эмоционального выгорания медицинских работников среднего звена с разным уровнем жизнестойкости.

Заключение. Повышение уровня жизнестойкости будет способствовать укреплению физического и психического здоровья медицинских работников и является средством профилактики эмоционального истощения в ходе профессиональной деятельности.

Ключевые слова: эмоциональное выгорание, медицинские работники среднего звена, жизнестойкость.

Вклад авторов: Лагодич Т.Ю., Новак Н.Г., Соболева Л.Г., Шаршакова Т.М.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Лагодич Т.Ю., Новак Н.Г., Соболева Л.Г., Шаршакова Т.М. Особенности жизнестойкости и эмоционального выгорания среднего медицинского персонала районного звена. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:99–104.

Features of hardiness and emotional burnout among mid-level health providers at a district level

© Tatiana Yu. Lagodich¹, Natalya G. Novak¹, Lyudmila G. Soboleva²,
Tamara M. Sharshakova²

¹Francisk Skorina Gomel State University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to study the features of emotional burnout among mid-level health providers having different hardiness levels.

Material and methods. The study involved 104 mid-level health providers. To identify the features of hardiness and emotional burnout among the mid-level health providers, the method of diagnosing the level of emotional burnout (by V. V. Boyko) and the Hardiness Survey by S. Maddi (modified by E.N. Osin, E.I. Rasskazova) were used.

Results. A considerably larger number of people having marked signs and symptoms of emotional burnout have been revealed in the group of health providers with a low hardiness level than in the groups of health providers having medium and high hardiness levels. The features of emotional burnout among mid-level health providers with different levels of hardiness have been identified.

Conclusion. A high hardiness level will promote and enhance physical and mental health of health providers and is a means of preventing emotional exhaustion during professional activity.

Key words: emotional burnout, mid-level health providers, hardiness.

Author contributions: Lagodich T.Yu., Novak N.G., Soboleva L.G., Sharshakova T.M.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing,

editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Lagodich TYu, Novak NG, Soboleva LG, Sharshakova TM. Features of hardiness and emotional burnout among mid-level health providers at a district level. *Health and ecology Issues*. 2020;4:99–104. (in Russ.)

Введение

В настоящее время эмоциональное выгорание понимается в широком смысле как состояние эмоционального, умственного истощения, физического изнеможения, которое возникает в итоге постоянного напряжения в ходе профессиональной деятельности. Прежде всего, этот синдром типичен для профессий системы «человек-человек», где ведущим моментом является предоставление помощи людям (врачи, медицинские сестры, учителя, социальные работники). Эмоциональное выгорание трактуется как итог критического исхода напряжения и перенапряжения на рабочем месте [1, 2, 3].

На сегодняшний день остро стоит вопрос профилактики эмоционального выгорания среди медицинских работников среднего звена [4]. Помимо выполнения «тестов на пригодность» перед обучением профессии, проведения специальных программ среди групп риска и регулярного психологического мониторинга одним из направлений работы по профилактике эмоционального выгорания может быть развитие жизнестойкости как системной способности к зрелым и сложным формам саморегуляции. Это тот фактор, внутренний ресурс, который находится во власти самого человека, то, что он может поменять и пересмотреть, то что содействует поддержанию физического, психического и социального здоровья, установка, которая придает значимость существованию и смысл в любых обстоятельствах. Выраженность компонентов жизнестойкости препятствует возникновению внутреннего напряжения в стрессовых ситуациях за счет стойкого совладания (hardyscoping) со стрессами и восприятия их как менее значимых [5].

В наши дни вопросы профессионального здоровья и личностного благополучия медицинских работников привлекают все больше внимания как отечественных, так и зарубежных исследователей: В.В. Бойко, Т.В. Форманюк, В.Е. Орел, Н.Е. Водопьянова, К. Маслач и др. Изучением эмоцио-

нального выгорания у медицинских работников в Беларуси занимались А.О. Волкова, М.М. Скугаревская, С.А. Игумнов, И.А. Дук, В.И. Склеман и др. Главным образом это связано с высокой ценой врачебной ошибки, риск которой увеличивается в ситуациях переживания состояний высокого психоэмоционального напряжения и перенапряжения. Медицинские работники являются представителями той профессии, которая требует умения интенсивно и плодотворно сотрудничать с различными категориями людей (пациентами, коллегами, родственниками пациентов) [6].

Цель исследования

Изучить особенности эмоционального выгорания медицинских работников среднего звена с разным уровнем жизнестойкости.

Материал и методы

С целью изучения особенностей жизнестойкости эмоционального выгорания медицинских работников среднего звена было проведено эмпирическое исследование. В эксперименте приняли участие 104 медицинских работников среднего звена структурных подразделений УЗ «Буда-Кошелевская ЦРБ», среди них 45 мужчин и 59 женщин. Для выявления особенностей жизнестойкости использовался Тест С. Мадди (адаптация Е.Н. Осина, Е.И. Рассказовой), который позволяет оценить способность личности выдерживать стрессовую ситуацию, сохраняя внутреннюю сбалансированность и не снижая успешность деятельности. Данный тест включает 24 вопроса с оценкой уровня жизнестойкости по трем шкалам: вовлеченность, контроль, принятие риска [7].

Для выявления особенностей эмоционального выгорания использовалась методика В.В. Бойко, которая позволяет дать подробную картину синдрома эмоционального выгорания, а также наметить индивидуальные меры профилактики и пси-

хокоррекции. Данная методика включает 84 вопроса с оценкой трех фаз синдрома эмоционального выгорания: напряжение, резистенция, истощение [8]. Для статистической обработки данных использовался критерий Фишера (φ^*). Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования было установлено, что показатели большинства опрошенных по шкале «вовлеченность» распределяются в пределах статистической нормы (62 %) или выше нормативных значений (17 %), то есть медицинские работники получают удовлетворение от процессов, в которых они участвуют, от собственной деятельности. У 21 % опрошенных выявлены низкие баллы, что говорит о переживании чувства ненужности, отвергнутости, об ощущении себя «вне» жизни.

При анализе показателей по шкале «контроль» выявлено, что большинство (67 %) медицинских работников готовы преодолевать трудности, которые встречаются на их жизненном пути, убеждены в том, что способны повлиять на ход своей жизни. Вместе с тем каждый третий респондент (33 %) имеет низкие значения по этому показателю, что свидетельствует об ощущении собственной беспомощности, невозможности повлиять на течение жизненной ситуации, о сложностях при необходимости изменить свои планы в зависимости от обстоятельств.

Согласно показателям, полученным по шкале «принятие риска», более половины опрошенных (77 %) уверены в том, что все то, что с ними случается, способствует их развитию за счет знаний, извлекаемых из опыта как позитивного, так и негативного. Однако 28 % медицинских работников не готовы рисковать ради достижения успеха, часто сожалеют о том, что сделали (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты исследования жизнестойкости (%)

Компонент жизнестойкости	Уровень	%
Вовлеченность	Ниже нормы	21
	Норма	62
	Выше нормы	17
Контроль	Ниже нормы	33
	Норма	60
	Выше нормы	7
Принятие риска	Ниже нормы	28
	Норма	49
	Выше нормы	23
Общий индекс жизнестойкости	Ниже нормы	29
	Норма	60
	Выше нормы	11

При оценке общего индекса жизнестойкости установлено, что показатели большинства опрошенных распределяются в пределах статистической нормы (60%) или выше нормативных значений (11 %), что препятствует возникновению внутреннего напряжения в стрессовых ситуациях за счет применения конструктивных копинг-стратегий при совладании со стрессами и восприятия их как менее значимых.

Согласно полученным данным, в группе медицинских работников с низким и средним уровнями жизнестойкости выявлено уже имеющееся эмоциональное выгорание (соответственно, 97 и 77 %) (рисунок 1).

Результаты статистической обработки данных (φ^*) свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в выраженности симптомов эмоционального выгорания в группах медицинских работников с разным уровнем жизнестойкости.

Так, в группе респондентов с высоким и средним уровнями жизнестойкости, по

сравнению с лицами, имеющими низкий уровень жизнестойкости, значимо больше медицинских работников, у которых *признаки эмоционального выгорания не выявлены* ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,918 > \varphi^*_{\text{кр}} = 1,64$ и $\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,997 > \varphi^*_{\text{кр}} = 1,64$ соответственно; при $p \leq 0,05$). В группе респондентов со средним уровнем жизнестойкости значимо больше лиц с *начинающимся эмоциональным выгоранием*, чем в группе медработников с низким уровнем жизнестойкости ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,262 > \varphi^*_{\text{кр}} = 1,64$ при $p \leq 0,05$). В группе респондентов с низким уровнем жизнестойкости, в сравнении с группой респондентов со средним и высоким уровнем жизнестойкости, доля медицинских работников со *сформировавшимися признаками эмоционального выгорания* значимо больше ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 3,053 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ и $\varphi^*_{\text{эмп}} = 3,039 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ соответственно; при $p \leq 0,01$). Таким образом, чем выше показатели жизнестойкости, тем ниже степень проявления признаков эмоционального выгорания.

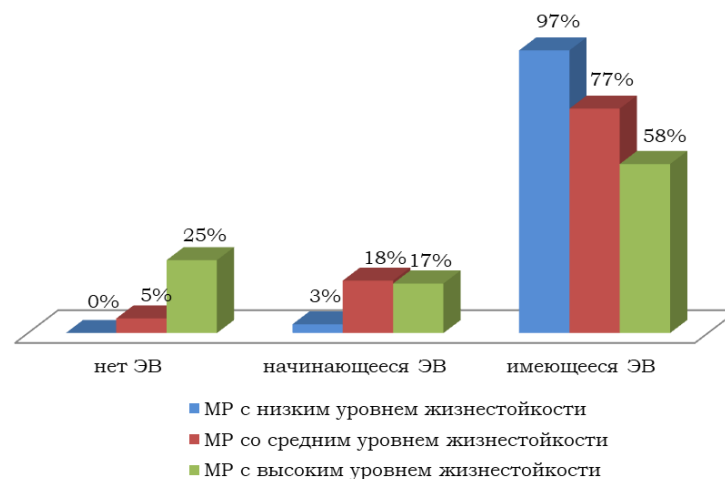


Рисунок 1 — Результаты исследования уровня эмоционального выгорания у медицинских работников среднего звена с разным уровнем жизнестойкости (%)

Рассмотрим результаты изучения выраженности отдельных фаз эмоционального выгорания у медицинских работников с разным уровнем жизнестойкости.

При анализе показателей было выявлено, что признаки *фазы напряжения*, являющейся предвестником и «запускающим» механизмом при формировании эмоционального выгорания, в большей степени характерны для группы медицинских работников с низким уровнем жизнестойкости (при $p \leq 0,01$). В группе респондентов с низким уровнем жизнестойкости статистически значимо больше респондентов, находящихся в процессе формирования фазы напряжения, чем в группе медицинских работников с высоким ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,298 > \varphi^*_{\text{кр}} = 1,64$ при $p \leq 0,05$) или средним ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,642 > \varphi^*_{\text{кр}} = 1,64$ при $p \leq 0,05$) уровнем жизнестойкости. В группе медицинских работников с низким уровнем жизнестойкости также значимо больше лиц с выраженными показателями напряжения, чем в группе лиц с нормативными ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,365 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ при $p \leq 0,01$) или выше нормативных ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,683 > \varphi^*_{\text{кр}} = 1,64$ при $p \leq 0,05$) показателями жизнестойкости.

При оценке выраженности признаков *фазы резистенции* было выявлено, что в группе со средними ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 3,795 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ при $p \leq 0,01$) или выше среднего ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 3,042 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ при $p \leq 0,01$) показателями жизнестойкости значимо больше лиц с отсутствием данного признака, чем в группе медицинских работников с низким уровнем жизнестойкости. Что касается респондентов с выраженными признаками резистенции, то таковых значимо больше в группе с низким уровнем жизнестойкости, по сравнению с группой лиц со средним

($\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,642 > \varphi^*_{\text{кр}} = 1,64$ при $p \leq 0,05$) или высоким ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,298 > \varphi^*_{\text{кр}} = 1,64$ при $p \leq 0,05$) уровнем жизнестойкости.

Выраженные признаки эмоционального выгорания, определяющие формирование *фазы истощения*, в большей степени характерны для медицинских работников с низким, нежели со средним ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,608 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ при $p \leq 0,01$) или высоким ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 4,772 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ при $p \leq 0,01$) уровнем жизнестойкости. В группе респондентов, находящихся в процессе формирования фазы истощения, доля лиц со средним уровнем жизнестойкости статистически значимо больше, чем доля лиц с высоким уровнем жизнестойкости ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,302 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ при $p \leq 0,01$). В группе респондентов, у которых сформировалась фаза истощения, доля лиц с низким уровнем жизнестойкости значимо больше, чем доля лиц со средним ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 3,952 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ при $p \leq 0,01$) или высоким ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 3,282 > \varphi^*_{\text{кр}} = 2,31$ при $p \leq 0,01$) уровнем жизнестойкости.

Заключение

Таким образом, проведенное эмпирическое исследование позволяет говорить о том, что у большинства медицинских работников среднего звена сформирована устойчивая система убеждений о себе, мире, отношениях с ним, которая позволяет человеку выдерживать и эффективно преодолевать стрессовые ситуации.

Вместе с тем в среднем каждый пятый из опрошенных имеет показатели жизнестойкости меньше нормативных значений. Полученные результаты вызывают тревогу, поскольку у медицинских работников с низким уровнем жизнестойкости выявляе-

ны сформировавшиеся симптомы эмоционального выгорания. Для них характерна полная потеря интереса к работе, эмоциональное безразличие, ощущение постоянного отсутствия сил. При осознании наличия тревожного напряжения медицинские работники стремятся избегать действия эмоциональных факторов с помощью ограничения эмоционального реагирования, что проявляется через эмоционально-нравственную дезориентацию, расширение сферы экономии эмоций и редукцию профессиональных обязанностей. Отмечается падение общего энергетического тонуса и ослабление нервной системы (эмоциональный дефицит, деперсонализация, психосоматические и вегетативные проявления).

Медицинские работники с высоким уровнем жизнестойкости отличаются отсутствием значимых признаков эмоционального выгорания. Они эффективно осуществляют свою профессиональную деятельность. У них присутствует интерес к профессиональной деятельности и желание работать, также для них характерна эмоциональная устойчивость.

Следовательно, сформированные компоненты жизнестойкости позволяют медицинским работникам среднего звена предотвратить эмоциональное выгорание. Развитие навыков жизнестойкости будет способствовать повышению физического и психического здоровья медицинских работников, успешной адаптации в стрессовых ситуациях, успешной самоактуализации и личностной наполненности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобякова ОС, Деев ЕС, Куликов ЕС, Пименов ИД, Хомяков КВ. Эмоциональное выгорание у врачей и медицинские ошибки. Есть ли связь? *Социальные Аспекты Здоровья Населения*. 2016;47(1):1-14.
2. Огнерубов НА, Огнебурова МА. Синдром эмоционального выгорания у врачей-терапевтов. *Вестник ТГУ*. 2015;20(2):307-18.
3. Семенова НВ, Вяльцин АС, Авдеев ДБ, Кузюкова АВ, Мартынова Т.С.

4. Эмоциональное выгорание у медицинских работников. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2017;(2):1-11.
5. Судилова НН, Хизматулина АМ. Синдром эмоционального выгорания в профессиональной деятельности медицинских работников. *Международный Журнал Экспериментального Образования*. 2017;(1):125-27.
6. Леонтьев ДА, Рассказова ЕИ. Жизнестойкость как составляющая личностного потенциала. Москва, РФ; 2011. 680 с.
7. Маклаков АГ. Личностный адаптационный потенциал: его мобилизация и прогнозирование в экстремальных условиях. *Психологический Журнал*. 2001;22(1):16-24.
8. Леонтьев ДА, Рассказова ЕИ. Тест жизнестойкости. Москва, РФ; 2006. 65 с. https://www.aksp.ru/work/activity/nac_strateg/resurs_centra/files/soln_testgizn.pdf
9. Райгородский ДЯ. Практическая психодиагностика. Методики и тесты : учеб. пособие. Самара, РФ : Издательский Дом «БАХРАХ»; 1998. 672 с.

REFERENCES

1. Kobyakova OS, Deev ES, Kulikov ES, Pimenov ID, Homiyakov KV. Emocional'noe vygoranie u vrachej i medicinskie oshibki. Est' li svyaz? *Sotsial'nye Aspekty Zdorov'ya Naseleniya*. 2016;47(1):1-14. (in Russ.)
2. Ognereubov NA, Ogneburova MA. Sindrom emocional'nogo vygoraniya u vrachej-terapevtov. *Vestnik TGU*. 2015;20(2):307-18. (in Russ.)
3. Semenova NV, Vyal'cin AS, Avdeev DB, Kuzyukova AV, Martynova TS.
4. Emocional'noe vygoranie u medicinskih rabotnikov. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017;(2):1-11. (in Russ.)
5. Sudilovskaya NN, Hizmatulina AM. Sindrom emocional'nogo vygoraniya v professional'noj deyatel'nosti medicinskih rabotnikov. *Mezhdunarodnyj Zhurnal Eksperimental'nogo Obrazovaniya*. 2017;(1):125-27. (in Russ.)
6. Leont'ev DA, Rasskazova EI. Zhiznестojkost' kak sostavlyayushchaya lichnostnogo potentsiala. Moskva, RF; 2011. 680 p. (in Russ.)
7. Maklakov AG. Lichnostnyj adaptacionnyj potencial: ego mobilizaciya i prognozirovaniye v ekstremal'nyh usloviyah. *Psichologicheskij Zhurnal*. 2001;22(1):16-24. (in Russ.)
8. Leont'ev DA, Rasskazova EI. Test zhiznестojkosti. Moskva, RF; 2006. 65 p. https://www.aksp.ru/work/activity/nac_strateg/resurs_centra/files/soln_testgizn.pdf (in Russ.)
9. Raygorodskiy DY. Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy : ucheb. posobie. Samara, RF : Izdatel'skiy Dom «BAKhrAKh»; 1998. 672 p. (in Russ.)

Поступила 02.11.2020
Received 02.11.2020

Принята в печать 24.09.2020
Accepted 24.09.2020

Сведения об авторах:

Лагодич Татьяна Юрьевна — психолог УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины»; e-mail: dewchonkaz@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3171-5423>

Новак Наталья Геннадьевна — доцент кафедры социальной и педагогической психологии, к.п.с.н., доцент УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины», кафедра социальной и педагогической психологии; e-mail: natalya_novak_80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0346-8237>

Соболева Людмила Григорьевна — декан факультета довузовской подготовки, к.м.н., доцент УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: ludmila-gmi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1863-5613>

Шаршакова Тамара Михайловна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: t_sharshakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

Автор, ответственный за переписку:

Соболева Людмила Григорьевна — e-mail: ludmila-gmi@mail.ru

Information about authors:

Tatiana Yu. Lagodich — psychologist at the EI «Francisk Skorina Gomel State University»; e-mail: dewchonkaz@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3171-5423>

Natalya G. Novak — Associate Professor at the Department of Social and Pedagogical Psychology, Candidate of Psychological Science, Associate Professor at Francisk Skorina Gomel State University, Department of Social and Pedagogical Psychology; <https://orcid.org/0000-0002-0346-8237>

Lyudmila G. Soboleva — Dean of the Faculty of Pre-University Training, Candidate of Medical Science, Associate Professor at the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: ludmila-gmi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1863-5613>

Tamara M. Sharshakova — Doctor of Medical Science, 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»; e-mail: t_sharshakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

Corresponding author:

Lyudmila G. Soboleva — e-mail: ludmila-gmi@mail.ru

Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях

© А. А. Ковалев¹, Б. К. Кузнецов¹, А. А. Ядченко¹, В. А. Игнатенко²

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

²ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», г. Гродно, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены основные принципы оценки качества бинарного классификатора посредством возможностей ROC-анализа. Описан алгоритм ROC-анализа и интерпретация полученных результатов. Разобрана методика расчета основных параметров ROC-кривой, а также указания для оценки их статистической значимости.

Ключевые слова: бинарный классификатор, диагностическая модель, ROC-анализ, ROC-кривая, площадь под ROC-кривой, статистическая значимость площади под ROC-кривой, оценка эффективности диагностического теста.

Вклад авторов: Ковалев А.А., Кузнецов Б.К., Ядченко А.А., Игнатенко В.А.: концепция и дизайн статьи, сбор теоретического материала, оформление графического материала, редактирование, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Ковалев АА, Кузнецов БК, Ядченко АА, Игнатенко ВА. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;4:105–113.

Assessment of the quality of a binary classifier in research

© Aleksey A. Kovalev¹, Boris K. Kuznetsov¹, Aleksey A. Yadchenko¹,
Valeriy A. Ignatenko²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

ABSTRACT

The article deals with the basic principles of the assessment of the quality of a binary classifier using the potential of the ROC analysis and describes a ROC analysis algorithm and the interpretation of the obtained results. The work discusses the methodology for the calculation of the main parameters of the ROC curve, as well as the instructions for the assessment of their statistical significance.

Key words: binary classifier, diagnostic model, ROC analysis, ROC curve, area under the ROC curve, statistical significance of the area under the ROC curve, assessment of the effectiveness of a diagnostic test.

Author contributions: Kovalev A.A., Kuznetsov B.K., Yadchenko A.A., Ignatenko V.A.: concept and design of the article, collection of theoretical material, design of graphic material, editing, review of publications on the topic of the article, critically important content.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Kovalev AA, Kuznetsov BK, Yadchenko AA, Ignatenko VA. Assessment of the quality of a binary classifier in research. *Health and ecology Issues*. 2020;4:105–113. (in Russ.)

Введение

Бинарным классификатором принято называть такое решающее правило, кото-

рое позволяет отнести наблюдение или группу наблюдений к одному из двух заранее известных или экспериментально определенных классов с некоторой точно-

стью. В зависимости от типа классификатора возможно получение как вероятностной количественной оценки принадлежности к классу (примером может служить логистическая регрессия), так и оценки в абсолютной шкале, согласно используемым размерностям. Преимущество классификации посредством количественной оценки выражается в возможности варьирования порога отсечения, что позволяет выбрать наиболее оптимальное решение поставленной задачи. Ярким примером применения бинарных классификаторов являются медицинские диагностические тесты и диагностические модели (на основе ряда тестов). Целью диагностического теста является выявление наличия или отсутствия заболевания в зависимости от результатов анализов, необходимых для постановки диагноза. Таким образом, решаются следующие важные для клинициста задачи: сведение результатов анализов, зачастую сложно поддающихся визуальной интерпретации, к простому и понятному разделению на два класса (например, болен/здоров), а также выявление коррелирующих с диагнозом факторов и придание им весовых оценок. Данный подход позволяет определить вероятностную оценку наличия или отсутствия заболевания, что дает возможность уменьшить степень неопределенности в принятии решений [1].

На практике зачастую предпочтительнее применение более простых, пусть и менее точных тестов в сравнении с имеющимся «золотым стандартом». Это может быть вызвано сложными процедурами, сопряженными с применением последнего, его дороговизной или возможными неже-

лательными последствиями для пациента. Подобный подход ведет к необходимости количественной оценки схожести альтернативного теста с эталонным. А в случае разработки новых методов диагностики (например, в случае отсутствия эталонного метода) требуется некий объективный показатель их качества.

Одним из способов оценки бинарного классификатора является ROC-анализ. Метод достаточно популярный и часто применяется в исследовательской практике. Также ведется работа в направлении усовершенствования методов классического ROC-анализа, что позволяет преодолеть некоторые его ограничения [2]. В данной статье ставится цель изложить методику проведения ROC-анализа, некоторые его ограничения, а также указать на возможные ошибки интерпретации результатов.

Постановка задачи

Оценка классификатора осуществляется проверкой его способности классифицировать участников контрольной выборки (группы), результаты классификации которых заведомо известны (например, определены с помощью эталонного теста). Возьмем за положительный исход наличие определяемого моделью (тестом) заболевания, отрицательный исход – его отсутствие.

В ходе проверки алгоритм для каждого наблюдения дает свою количественную оценку классификации (например, вероятность). Эта оценка сопоставляется с меткой класса в контрольной группе. Результат работы классификатора можно представить в виде таблицы.

Таблица 1 — Фрагмент таблицы результатов тестирования модели

№	Оценка алгоритма (вероятность)	Интерпретация результата (порог 0,5)	Истинное значение класса в контрольной группе
1	0,75	Болен	Болен
2	0,41	Здоров	Болен
3	0,45	Здоров	Здоров
4	0,83	Болен	Болен
5	0,91	Болен	Болен
6	0,82	Болен	Болен
7	0,33	Здоров	Здоров
8	0,25	Здоров	Здоров
9	0,61	Болен	Здоров

При достаточно большой выборке результаты работы модели можно изобразить в виде распределения значений оценок алгоритма в соответствующих классах обучающей выборки. В этом случае возможны

варианты практически полного, частично или отсутствия пересечения множеств (рисунок 1 — слева).

Если распределения не пересекаются (рисунок 1а), то это говорит о том, что зна-

чения оценок четко разделяются на две группы, что позволяет безошибочно классифицировать наблюдения (идеальный классификатор). При полном или практически полном пересечении множеств (рисунок 1г) модель не разделяет пациентов и оказывается бесполезной при любом пороге отсечения, что соответствует «случайному гаданию», как если бы врач ставил диагноз, подбрасывая монету [1]. Однако чаще встречаются ситуации, когда некоторые значения оценок, выдаваемые алгоритмом для наблюдений одного класса, оказываются в области значений оценок другого класса, в итоге алгоритм совершает ошибочную классификацию (наблюдения 2 и 9 в таблице 1). Распределения значений оценок алгоритма будут частично пересекаться, «накладываться» друг на друга (области FN или FP на рисунке 1б, в). То есть какие-то значения оценок модели (непересекающиеся области на рисунке 1б, в) позволяют осуществлять правильную классификацию, но в области пересекающихся значений классификация может быть ошибочной. Варианты частичного пересечения множеств соответствуют большинству реальных диагностических тестов. При этом, если мы будем варьировать величину порога отсечения (в таблице 1 он принят рав-

ным 0,5), классификатор будет определять одни и те же наблюдения, находящиеся в зоне пересечения множеств, либо к одной, либо ко второй группе. Например, изменив порог в таблице 1 с 0,5 на 0,4, получим смену интерпретации результатов для наблюдений 2 и 3 на противоположные значения (диагноз «болен» вместо «здоров»). Таким образом, варьируя порог, возможно осуществление более точной классификации. Но подобная процедура может привести к увеличению ошибок алгоритма: возрастание количества больных в группе здоровых (ложноотрицательные результаты FN) и наоборот (ложноположительные результаты FP). Например, можно установить такое значение порога, при котором классификатор будет правильно классифицировать все наблюдения с меткой «положительный диагноз» (сделать порог очень низким). В этом случае количество ложноотрицательных результатов будет равняться нулю и алгоритм не пропустит больного, однако количество ложноположительных ошибок возрастет: в группу больных попадет большое количество здоровых (заштрихованная область FP на рисунке 2).

Довольно часто результаты работы модели представляют в виде таблицы 2×2 (таблица 2).

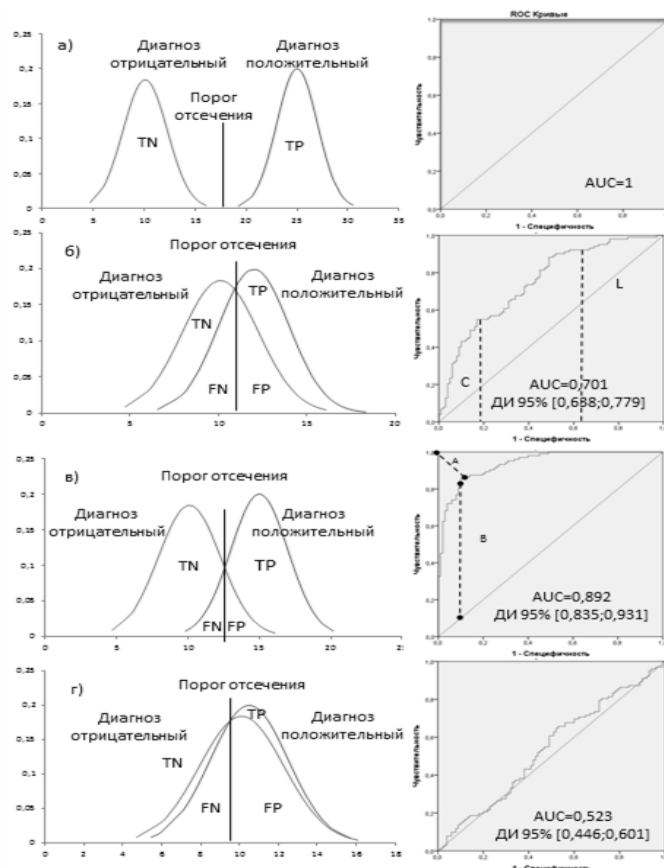


Рисунок 1 — Распределение результатов диагностического теста. Соответствующие ROC-кривые

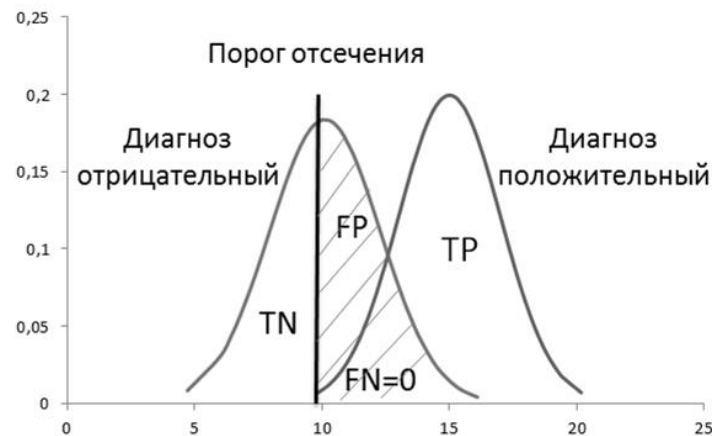


Рисунок 2 — Распределение результатов диагностического теста с изменением порога отсечения в сторону уменьшения количества ложноотрицательных результатов

Таблица 2 — Общий вид сводной таблицы результатов тестирования

Модель (предсказанные моделью результаты)	Фактические (наблюдаемые) результаты (результаты эксперимента)	
	положительно	отрицательно
Положительно	TP	FP
Отрицательно	FN	TN

Примечания: **TP** (True Positives, истинно положительные случаи) — верно классифицированные положительные примеры, то есть определение моделью наличия заболевания, когда оно на самом деле есть; **TN** (True Negatives, истинно отрицательные случаи) — верно классифицированные отрицательные примеры, алгоритм определил отсутствие заболевания в случае его истинного отсутствия; **FN** (False Negatives, ложно отрицательные примеры) — положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ошибка I рода), то есть пациент болен, но классифицирован как здоровый; **FP** (False Positives, ложно положительные случаи) — отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ошибка II рода), или ложное обнаружение, то есть при отсутствии заболевания ошибочно выносится решение о его наличии.

Таблица 2 по смыслу соответствует графикам на рисунке 1, но является более наглядной, представляя результаты тестирования модели в числовой форме. Очевидно, что при изменении порога отсечения будут изменяться и данные в ячейках таблицы.

Несмотря на наглядность таблицы сопряженности, она не дает полной оценки работы алгоритма, сложна в применении при сравнении двух моделей, а также не позволяет выбрать оптимальный порог отсечения. Для решения подобных задач предпочтительно воспользоваться методами ROC-анализа.

Алгоритм построения ROC-кривой

Ядром ROC-анализа является построение ROC-кривой (или кривой ошибок). Она характеризует зависимость количества (доли) верно классифицированных положительных результатов (эту величину часто называют чувствительностью Se) от количества (доли) неверно классифицированных отрицательных результатов (количества ложноположительных результатов, что часто записывается, как $1-Sp$, где Sp — специфичность теста, то есть доля верно

классифицированных тестом отрицательных случаев) при варьировании порога отсечения (cut-off).

Для построения кривой необходимо объединить обе группы обучающей выборки (больных (n) и здоровых (m)) в общий массив и упорядочить его по убыванию значений результатов оценки алгоритма. Начало кривой лежит в точке $(0; 0)$. Каждое последующее значение ответа алгоритма из упорядоченного ряда принимается в качестве порога отсечения (или задается фиксированный шаг, например $0,01$). В зависимости от текущего значения порога пациент определяется в одну из двух групп: ниже порогового значения — к группе здоровых; включительно и выше порога — к группе больных. Для каждого значения выбранного порога отсечения подсчитывается доля истинно положительных (Se) и ложноположительных ($1-Sp$) результатов теста по отношению к заведомо определенным классам. Полученные результаты наносятся на график (рисунок 3 и ROC-кривые на рисунке 1), график заканчивается в точке $(1; 1)$ и дополняется прямой $y = x$.

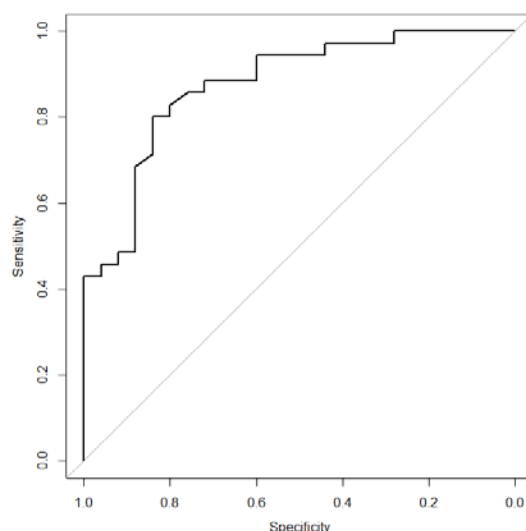


Рисунок 3 — ROC-кривая в среде R

ROC-кривая как для выборок, так и для распределений всегда имеет ступенчатый вид, однако в случае с большими выборками и при очень маленьком значении шага порога отсечения она может визуаль-но сглаживаться.

В случае отсутствия порога отсечения (модель дает бинарный ответ) кривая строится по трем точкам: (0; 0), (Se; 1-Sp), (1; 1) (рисунок 4).

Интерпретация ROC-кривой

ROC-кривая дает наглядное представление качества работы алгоритма. При идеальном классификаторе, когда алгоритм не совершает ошибок, кривая проходит через верхний левый угол (точка (0;1)) (рисунок 1а). Если же кривая приближается к диагональной линии (или лежит на ней), это свидетельствует о низком качестве модели или о бесполезном классификаторе, в это случае модель случайным образом дискриминирует пациентов по группам (рисунок 1г). Наиболее часто кривая лежит между этими экстремальными точками ROC-пространства (рисунок 1б, в).

Модели, располагающиеся вблизи левого нижнего угла, дают малый процент ложноположительных результатов — «консервативные» (область С на рисунке 1б), они имеют низкое значение специфичности. Такие модели определяют доподлинно больных, но могут классифицировать больного как здорового. Тесты в районе верхнего правого угла — «либеральные» [2] (область L на рисунке 1б), их применение снижает риск пропуска больного, при этом определяются доподлинно здоровые. Если кривая проходит ниже диагональной прямой, то модель чаще относит больных к группе здоровых и наоборот, что считается худшим результатом, нежели чем «случайное угадывание». Но такой тест можно адаптировать путем замены стратегии принятия решений на противоположную [2, 3].

Площадь под ROC-кривой (AUC)

Объективной оценкой качества классификатора принято считать площадь под ROC-кривой (AUC). Ее можно рассчитать по формуле трапеций [3]:

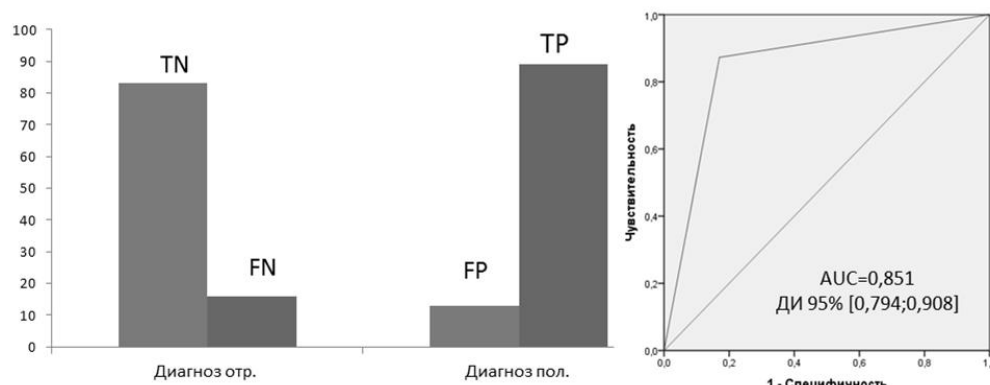


Рисунок 4 — ROC-кривая в случае бинарного ответа алгоритма

$$AUS = \frac{1}{2} \times \sum_{j=1}^{n+m-1} (Se_i + Se_{i+1}) \times (Sp_i - Sp_{i-1}) \quad (1)$$

AUC может принимать значения в интервале от 0,5 до 1. При значении AUC, близком или равном 0,5, говорят об отсутствии дискриминирующей способности у теста, при значении, равном 1, тест считается иде-

альным. Следовательно, чем ближе величина AUC к 1, тем выше прогностическая способность модели. Довольно часто приводится экспертная шкала оценок AUC (таблица 3), по которой можно судить о качестве модели [4].

Таблица 3 — Экспертная шкала оценок AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	Отличное
0,8–0,9	Очень хорошее
0,7–0,8	Хорошее
0,6–0,7	Среднее
0,5–0,6	Неудовлетворительное

В клинической диагностике, и в особенности в случаях применения ROC-анализа для оценки тяжести состояния или прогнозирования летального исхода, значение AUC должно принимать значения не ниже 0,9, а тесты с AUC от 0,8 до 0,9 принимаются во внимание в качестве допол-

нительной информации. Тесты же с AUC менее 0,8 не используются для прогнозирования летального исхода [5].

Для вычисления стандартной ошибки AUC и ее двухстороннего доверительного интервала используются следующие формулы [3]:

$$SE(AUS) = \sqrt{\frac{AUS(1-AUS) + (n-1)(Q_1-AUS^2) + (m-1)(Q_2-AUS^2)}{n \times m}}, \quad (2)$$

где Q_1 и Q_2 — $AUS/(2 - AUS)$ и $2AUS_2/(1 + AUS)$ соответственно.

$$ДИ_{аис} = (AUS - \Psi((1 + \beta)/2) \times SE(AUS); AUS + \Psi((1 + \beta)/2) \times SE(AUS)), \quad (3)$$

где $\Psi(.)$ — обратная функция стандартного нормального распределения;

β — доверительный уровень в долях (0,99; 0,95 и т.д.).

Помимо доверительного интервала для AUC часто строится доверительный интервал для самой кривой (рисунок 5).

Показатель AUC является критерием качества модели (теста) достаточно условно. Более подходящим будет его применение при срав-

нении ROC-кривых для разных моделей, так как визуальное их сравнение достаточно проблематично. Для сравнения площадей под ROC-кривыми, а также для оценки значимости AUC в сравнении с AUC для «бесполезного» классификатора используется z-статистика [3]:

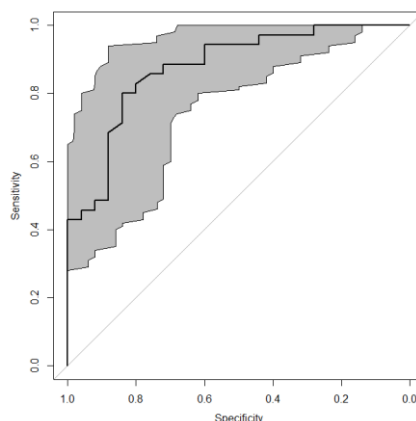


Рисунок 5 — ROC-кривая и ее 95 % доверительный интервал

$$Z = \frac{|AUC_1 - AUC_2|}{\sqrt{SE(AUC_1)^2 + SE(AUC_2)^2}}, \quad (3)$$

где AUC_1 и AUC_2 — площади под сравниваемыми кривыми (для «бесполезного» классификатора $AUC = 0,5$).

Довольно часто ROC-кривые разных классификаторов могут пересекаться, при этом иметь одинаковое значение AUC. Сравнивая две модели посредством площади под ROC-кривыми, необходимо иметь в виду случаи, когда в определенной (возможно, значимой для практического применения) области (или диапазоне значений) одна кривая

может быть эффективнее другой при равных значениях AUC [6]. В этом случае наилучшим способом оценки будет парциальный индекс площади (Partial Area Index), вычисляющийся под определенным участком для каждой кривой (рисунок 6), в зависимости от выбранного допустимого количества ложноположительных результатов [5, 7]. Например, на рисунке 6 в выбранном диапазоне значений 1-Sp более предпочтительной является первая модель (Partial AUC = 0,221).

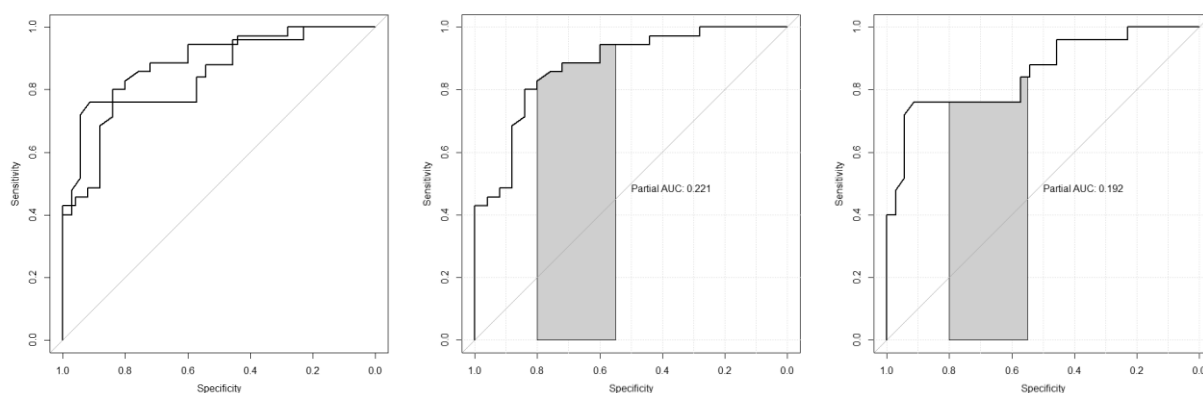


Рисунок 6 — Пересекающиеся ROC-кривые с выделенными областями и рассчитанными парциальными индексами площади этих областей (0,221 и 0,192 соответственно)

При оценке AUC важным моментом является размер выборки. Применяя ROC-анализ для малых выборок, важно помнить, что в этом случае неизменно увеличивается стандартная ошибка AUC (SE) и, соответственно, ширина доверительного интервала как самой кривой, так и площади под ней. Тем самым доверительный интервал кривой и AUC может оказаться достаточно большим, как следствие, возрастает величина среднеквадратичной ошибки модели. А это означает, что модельная оценка состояния новых наблюдений может значительно отличаться от их истинного состояния. Алгоритм, неплохо справлявшийся на примере небольшой тестовой выборки, возможно, будет делать серьезные ошибки при работе с новыми наблюдениями. Применение такой модели на практике нежелательно. Таким образом, малые выборки приводят к большим неточностям в оценке параметров ROC-кривой [8]. На рисунке 7 изображена зависимость экспериментальных значений $AUC \pm SE$ для разного количества выборок. Как

видно, для выборок общим количеством наблюдений в обоих классах менее 100 стандартная ошибка AUC (и соответственно, доверительный интервал) принимает большие значения. Следовательно, для объективной оценки AUC и возможности применения этого параметра в процессе анализа работы алгоритма предпочтительны достаточно большие выборки.

Выбор порога отсечения

Порог отсечения (cut-off) — некоторое выбранное значение в ряду всех возможных результатов отклика модели, которое является границей разделения двух классов. При этом ставится цель получения наименьшего общего количества ошибок классификации или сведения к минимуму ошибок при классификации к той или иной группе (недопущение пропуска больных или наоборот). Предположим, алгоритм выдает вероятностную оценку наличия заболевания в интервале от 0 до 1 (0–100 %), чем эта величина ближе к 1, тем вероятнее наличие заболевания у конкретного пациента. Задача заключается в том,

чтобы выбрать такое оптимальное значение этой вероятности, при котором алгоритм не будет классифицировать больных пациентов как здоровых и наоборот. При идеальном классификаторе эта задача достаточно тривиальна, но, как было показано выше, большинство моделей имеют некоторый процент ошибок, и задача сводится к их минимизации в зависимости от желаемых значений чувствительности и

специфичности. Это может быть требование к минимальной (или какой-то иной определенной в зависимости от поставленных задач) величине чувствительности (специфичности). Или выбирается баланс между этими величинами ($Se \approx Sp$): минимальное расстояние от ROC-кривой до точки (0;1), отрезок A в ROC-пространстве на рисунке 1в, которое рассчитывается для каждой точки разделения по формуле 4 [9]:

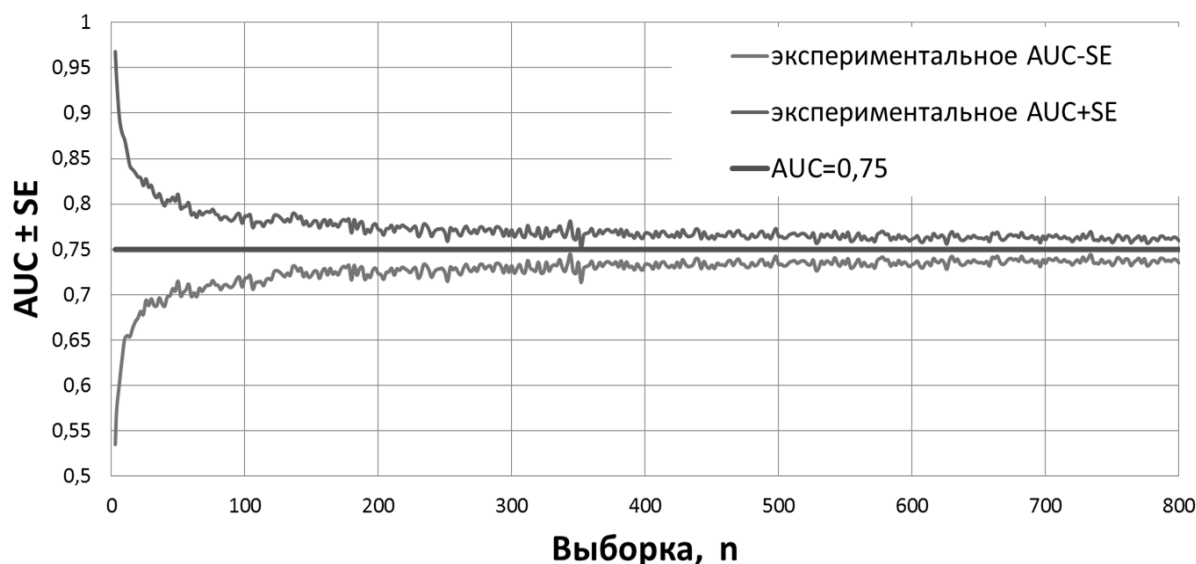


Рисунок 7 — График зависимости экспериментальных значений $AUC \pm SE$ для разного количества выборок

$$\sqrt{(1 - Se)^2 + (1 + Sp)^2} \quad (4)$$

Также это может быть точка, где доля истинно положительных результатов (Se) принимает наибольшее значение при наименьшем количестве ложноположительных результатов ($1 - Sp$): максимальное значение суммы чувствительности и специфичности. В этом случае принято использовать индекс Йодена (Youden's index), характеризующий максимальное отличие ординат ROC-кривой и прямой $y = x$ [2], отрезок B в ROC-пространстве на рисунке 1в.

В иных случаях предпочтительнее выбрать порог таким образом, чтобы получить более «либеральный» классификатор, не позволяющий пропустить больного, но при этом включающий в группу носителей признака большой процент наблюдений с его отсутствием. Тем самым увеличивается шанс не пропустить опасную, но излечимую болезнь [1]. В случае же если ложноположительный результат теста ведет к необходимости последующих сложных, опасных или финансово затратных для пациента процедур, то предпочтительнее выбрать тест с вы-

соким значением специфичности, который точнее определит доподлинно больных.

Заключение

В заключение следует отметить, что программная реализация модуля ROC-анализа имеется во многих специализированных пакетах, таких как «Statistica» (модуль нейронные сети), SPSS, MedCalc, Attestat и других. Также в сети Интернет имеются ресурсы для обработки данных посредством ROC-анализа, например, по адресу: <http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html>. Подробно изучив методику проведения анализа, не составляет труда осуществить его посредством применения возможностей электронных таблиц MS Excel. Однако для сравнения кривых, определения AUC, статистической значимости AUC и других важных для анализа параметров имеет смысл воспользоваться возможностями среды для обработки данных R, например, применив пакеты pROC или ROCR.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Москва, РФ: Медиа Сфера; 1988. 352 с.
2. Файнзил'берг ЛС, Жук ТН. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа. *Управляющие Системы и Машины*. 2009;5:3-13.
3. Гайдьшев ИП. Оценка качества бинарных классификаторов. *Вестник Омского Университета*. 2016;1:14-17. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kachestva-binarnykh-klassifikatorov/viewer>
4. Литвин АА, Калинин АА, Тризна НМ. Использование данных доказательной медицины в клинической практике. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2008 Vol 18(4):12-19.
5. Пацай ДИ, Блахов НЮ. ROC-анализ оценки тяжести состояния и качества прогноза у больных острым панкреатитом. *Военная Медицина*. 2011;42(3):60-66.
6. David J. Hand. Measuring classifier performance: a coherent alternative to the area under the ROC curve. *Machine Learning*. 2009;77:103-23. doi: 10.1007/s10994-009-5119-5
7. Seong Ho Park, Jin Mo Goo, Chan-Hee J. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists *Korean Journal of Radiology*. 2004; 5(1):11-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2698108/>
8. Hanczar B, Hua J, Chao Sima, Weinstein J, Bittner M, Edward R. Dougherty Small-sample precision of ROC-related estimates. *Bioinformatics*. 2010;26(6):822-30. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq037>
9. Королюк ИП. ROC-анализ (операционные характеристики наблюдателя): базовые принципы и применение в лучевой диагностике. *Медицинская Визуализация*. 2013;6:113-23.

REFERENCES

1. Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noj mediciny. Moskva, RF: Media Sfera; 1988. 352 p. (in Russ.)
2. Fajnzil'berg LS, ZHuk TN. Garantirovannaya ocenka effektivnosti diagnosticheskikh testov na osnove usilennogo ROC-analiza. *Upravlyayushchie Sistemy i Mashiny*. 2009;5:3-13. (in Russ.)
3. Gajdyshev IP. Ocenka kachestva binarnykh klassifikatorov. *Vestnik Omskogo Universiteta*. 2016; 1(79): 14-17. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kachestva-binarnykh-klassifikatorov/viewer> (in Russ.)
4. Litvin AA, Kalinin AL, Trizna NM. Ispol'zovanie dannykh dokazatel'noj mediciny v klinicheskoy praktike. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2008 Vol 18(4):12-19. (in Russ.)
5. Pacaj DI, Blahov NYU. ROC-analiz ocenki tyazhesti sostoyaniya i kachestva prognoza u bol'nykh ostrym pankreatitom. *Voennaya Medicina*. 2011;42(3):60-66. (in Russ.)
6. David J. Hand. Measuring classifier performance: a coherent alternative to the area under the ROC curve. *Machine Learning*. 2009;77:103-23. doi: 10.1007/s10994-009-5119-5
7. Seong Ho Park, Jin Mo Goo, Chan-Hee J. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists *Korean Journal of Radiology*. 2004;5(1):11-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2698108/>
8. Hanczar B, Hua J, Chao Sima, Weinstein J, Bittner M, Edward R. Dougherty Small-sample precision of ROC-related estimates. *Bioinformatics*. 2010; 26(6):822-30. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq037>
9. Korolyuk IP. ROC-analiz (operacionnye harakteristiki nablyudatelya): bazovye principy i primenenie v luchevoj diagnostike. *Medicinskaya Vizualizaciya*. 2013;6:113-23. (in Russ.)

Поступила 27.05.2020

Received 27.05.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

Сведения об авторе:

Ковалев Алексей Алексеевич — заведующий сектором ЭТОРОиМ УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: etorom@gsmu.by; <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

Кузнецов Борис Куприянович — к.б.н., доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической физики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-3121-5595>

Ядченко Алексей Александрович — доктор физико-математических наук, профессор кафедры медицинской и биологической физики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-3366-1601>

Игнатенко Валерий Андреевич — к.б.н., заведующий отраслевой лабораторией по мониторингу пищевого (микронутриентного) статуса населения и разработки технологий его коррекции с использованием функциональных продуктов и биологически активных добавок ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»; <https://orcid.org/0000-0001-5370-865X>

Автор, ответственный за переписку:

Ковалев Алексей Алексеевич — e-mail: etorom@gsmu.by

Information about authors:

Aleksey A. Kovalev — Head of the Sector of Operational Maintenance and Repair of Equipment of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: etorom@gsmu.by; <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

Boris K. Kuznetsov — Candidate of Biological Science, Associate Professor, Head of the Department of Medical and Biological Physics of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-3121-5595>

Aleksey A. Yadchenko — Doctor of Physics and Mathematics, Professor at the Department of Medical and Biological Physics of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-3366-1601>

Valeriy A. Ignatenko — Candidate of Biological Science, Head of the Branch Laboratory for Monitoring the Nutritional (Micronutrient) Status of the Population and Development of Technologies for Its Correction Using Functional Products and Biologically Active Supplements, SE «Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus»; <https://orcid.org/0000-0001-5370-865X>

Corresponding author:

Aleksey A. Kovalev — e-mail: etorom@gsmu.by

Анализ демографической ситуации в Гомельской области (2008–2019 гг.)

© А. М. Островский, И. Н. Коляда, Т. М. Шаршакова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать медико-демографические показатели в Гомельской области в динамике за 2008–2019 гг.

Материал и методы. Источником исходной информации послужили материалы ежегодных отчетов Национального статистического комитета Республики Беларусь за 2008–2019 гг. Расчет и оценка демографических показателей проводились по общепринятой методике. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($\alpha = 0,05$).

Результаты. Проведенный анализ показал, что в Гомельской области по-прежнему сохраняется неблагоприятная демографическая ситуация. Так, средняя численность населения области за 2019 год по сравнению с 2008 годом уменьшилась на 5,8 тыс. человек и составила 1409,9 тыс. человек. Численность горожан составила 1095,4 тыс. человек и увеличилась по сравнению с 2018 годом на 0,5 тыс. человек, численность сельского населения уменьшилась на 6,3 тыс. человек и составила 315,5 тыс. человек. Доля сельского населения в общей численности населения области в настоящее время составляет 23,3 %. В целом, наблюдается отрицательный естественный прирост. Естественная убыль сохраняет устойчивый и долговременный характер, в 2019 году она составила –3,8 ‰. Показатель общей смертности по сравнению с предыдущим годом увеличился на 3,8 %, а рождаемости — снизился на 4,9 %. По-прежнему остается высокой смертность населения в трудоспособном возрасте. Отмечена стабилизация и даже снижение в последние годы уровней детской и младенческой смертности.

Заключение. Анализ демографических процессов в Гомельской области в период 2008–2019 гг. указывает на прямое и существенное их негативное воздействие на численность населения и его возрастную структуру. Такая тенденция не является временной, так как обусловлена происходящим в мире историческим процессом. Число жителей в области постоянно уменьшается, что вызвано в основном стабильной естественной убылью. Учитывая нынешнюю кризисную демографическую ситуацию, сложившуюся не только в Гомельской, но и других областях Республики Беларусь, именно поддержание и улучшение здоровья населения является одним из важнейших приоритетов государственной политики страны.

Ключевые слова: демографические показатели, динамика, Гомельская область.

Вклад авторов: Островский А.М., Коляда И.Н., Шаршакова Т.М.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Островский АМ, Коляда ИН, Шаршакова ТМ. Анализ демографической ситуации в Гомельской области (2008–2019 гг.). *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:114–121.

Analysis of the demographic situation in Gomel region (2008–2019)

© Artsiom M. Ostrovsky, Inna N. Koliada, Tamara M. Sharshakova

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to analyze the medical and demographic indicators in Gomel Region between 2008 to 2019 in dynamics.

Material and methods. The source of initial information was the materials of the annual reports of the National Statistical Committee of the Republic of Belarus for the period from 2008 to 2019. The calculation and assessment of the demographic indicators were made according to the generally accepted method. The 95 % probability of differences ($\alpha = 0.05$) was considered to be statistically significant.

Results. The performed analysis has showed that an unfavorable demographic situation still persists in Gomel Region. Thus, the average population in 2019 decreased by 5.8 thousand people compared to 2008 and made up 1409.9 thousand people. The number of urban dwellers in the region made up 1095.4 thousand people and increased by 0.5 thousand people, the rural population decreased by 6.3 thousand people and made up 315.5 thousand people. The share of the rural population in the total population of the region is currently 23.3 %. On the whole, there is a negative natural increase. The natural decline remains stable and long-term, and in the year of 2019 it was — 3.8 ‰. The general mortality rate increased by 3.8 %, and the birth rate decreased by 4.9% compared to the previous year. The mortality rate among the working-age population remains high. The study has found the stabilization and even a decrease of child and infant mortalities over the past years.

Conclusion. The analysis of the demographic processes in Gomel Region between 2008 and 2019 indicates their direct and significant negative impact on the population size and its age and sex structure. This tendency is not temporary, as it is associated with the current historical process. The number of residents in the region is constantly decreasing, which is mainly related to the stable natural decline. Taking into account the current demographic crisis not only in Gomel Region but also in other regions of the Republic of Belarus, health promotion and enhancement among the population should be the most important priorities of the state policy.

Key words: demographic indicators, dynamics, Gomel Region.

Author contributions: Ostrovsky A.M., Koliada I.N., Sharshakova T.M.: research concept and design, collecting material, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Ostrovsky AM, Koliada IN, Sharshakova TM. Analysis of the demographic situation in Gomel Region (2008–2019). *Health and ecology Issues*. 2020;4:114–121. (in Russ.)

Введение

Одним из важнейших факторов развития страны является ее демографическое состояние, то есть качественные и количественные характеристики населения. Современная демографическая ситуация, формирование которой является сложным и противоречивым процессом, взаимообусловлена комплексом социально-экономических, социально-гигиенических, медико-биологических и других факторов [1, 2].

Демографическое развитие современного мира сформировало для многих стран аналогичные значимые проблемы: депопуляция, старение населения, сокращение доли населения трудоспособного возраста [3].

Указом Президента Республики Беларусь от 9 ноября 2010 г. № 575 «Об утверждении Концепции национальной Безопасности Республики Беларусь» определены основные составляющие национальной безопасности нашего государства: политическая, экономическая, научно-технологическая, социальная, демографическая, информационная, военная и экологическая безопасность [3, 4].

Закон Республики Беларусь «О демографической безопасности Республики Беларусь» [5] устанавливает правовые и организационные основы обеспечения демографической безопасности, которая трактуется данным Законом как «состояние защищенности социально-экономического развития государства и общества от демографических угроз, при котором обеспечивается развитие Республики Беларусь в соответствии с ее национальными демографическими интересами». В свою очередь, демографические угрозы — это демогра-

фические явления и тенденции, социально-экономические последствия которых оказывают отрицательное воздействие на устойчивое развитие Республики Беларусь [3].

Считается, что сложившаяся демографическая ситуация в нашей стране вплоть до 2030-х годов будет оказывать негативное влияние на тенденции рождаемости, в связи с чем в ближайшее время по-прежнему велика вероятность демографического спада [6]. Поэтому обеспечение демографической безопасности продолжает оставаться одним из основных направлений деятельности государства.

Цель исследования

Проанализировать медико-демографические показатели в Гомельской области в динамике за 2008–2019 гг.

Материал и методы

Источником исходной информации послужили материалы ежегодных отчетов Национального статистического комитета Республики Беларусь за 2008–2019 гг. Расчет и оценка демографических показателей проводились по общепринятой методике [7]. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($\alpha = 0,05$).

Результаты исследования

Проведенный анализ показал, что в Гомельской области по-прежнему сохраняется неблагоприятная демографическая ситуация. Для этого региона характерен рост демографической нагрузки за счет существенного снижения рождаемости и сокращения

численности населения. Так, средняя численность населения уменьшилась за 2019 г.

по сравнению с 2008 г. на 5,8 тыс. человек и составила 1409,9 тыс. человек (рисунок 1).

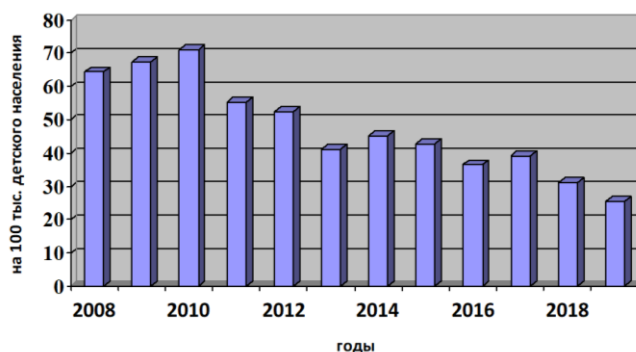


Рисунок 1 — Динамика численности населения Гомельской области (2008–2019 гг.)

Численность горожан в области в 2019 г. составила 1095,4 тыс. человек и увеличилась по сравнению с 2018 г. на 0,5 тыс. человек, численность сельского населения уменьшилась на 6,3 тыс. человек и составила 315,5 тыс. человек. Доля сельского населения в общей численности населения Гомельской области в настоящее время составляет 23,3 %.

Определяющим фактором процесса депопуляции остается превышение числа умерших над количеством родившихся, составившим в 2019 г. 1,4 раза. В городах и районах Гомель-

ской области наблюдается отрицательный естественный прирост (рисунок 2).

В 2019 г. за счет естественной убыли численность населения области сократилась на 5,0 тыс. человек (2019 г. — 5 394, 2018 г. — 4 031, темп прироста — 33,8 %). Показатель естественной убыли вырос до 3,8 на 1000 населения (2018 г. — 2,8, темп прироста — 35,7 %). Естественная убыль населения зарегистрирована на всех административных территориях области, за исключением Кормянского (0,9) и Наровлянского (2,3) районов.

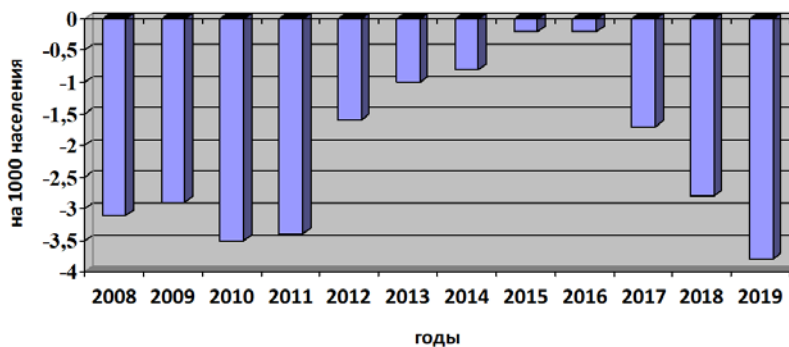


Рисунок 2 — Динамика естественной убыли населения в Гомельской области (2008–2019 гг.)

Рост естественной убыли населения (на 1000 населения) отмечается как среди городского (в 2,3 раза: с 0,7 до 1,6), так и среди сельского (на 15,7 %: с 10,2 до 11,8) населения. Численность городского населения области за счет естественной убыли сократилась на 1 730 человек (2018 г. — 770), сельского населения — на 3 664 человека (2018 г. — 3 261).

Естественная убыль городского населения (на 1000 городского населения) зарегистрирована в г. Гомеле (1,8) и 13 районах области: Ельском (9,4), Петриковском (9,3), Лоевском (6,4), Добрушском (4,8), Светло-

горском (4,3), Октябрьском (4,2), Речицком (3,7), Буда-Кошелёвском (2,9), Рогачевском (2,8), Калинковичском, Хойникском (по 1,7), Ветковском (0,4) и Мозырском (0,3).

На всех административных территориях области зарегистрирована естественная убыль сельского населения.

Две из перечисленных выше демографических угроз (старение населения и депопуляция) в значительной мере детерминированы процессами рождаемости [8, 9, 3].

Несмотря на то, что Главой государства и Правительством Республики Беларусь постоянно принимаются значимые меры по

поддержке семей с детьми и стимулированию рождаемости, в последние годы в регионе наблюдается спад рождаемости. Так, в

2019 г. в Гомельской области родилось 9,8 детей на 1000 жителей — самый низкий показатель за последнее десятилетие (рисунок 3).

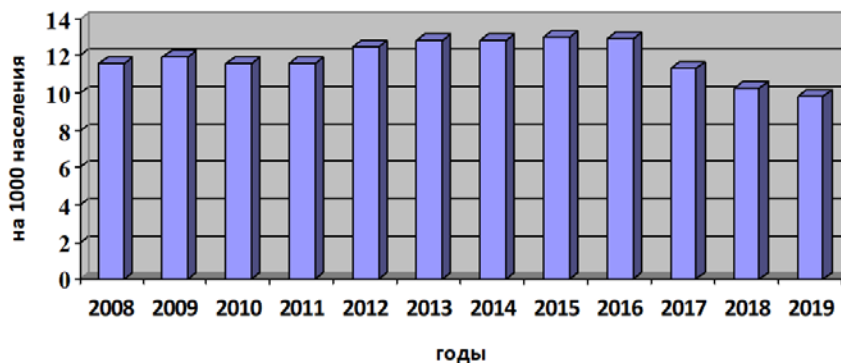


Рисунок 3 — Динамика рождаемости в Гомельской области (2008–2019 гг.)

Рост естественной убыли населения области обусловлен в первую очередь существенным снижением рождаемости как среди городского (на 4,0 %: с 10,0 до 9,6 на 1000 городского населения), так и среди сельского (на 6,2 %: с 11,2 до 10,5 на 1000 сельского населения). В сравнении с 2018 г., показатель рождаемости снизился на 4,9 % и составил 9,8 на 1000 населения (2018 г. — 10,3).

Число родившихся уменьшилось на 5,4 %: с 14 527 до 13 747, в том числе среди городского населения — на 4,6 %: с 10 980 до 10 473, сельского — на 7,7 %: с 3 547 до 3 274.

Снижение рождаемости зарегистрировано на всех административных территориях, за исключением Октябрьского (+6,7 %), Ветковского (+5,6 %), Светлогорского (+2,1 %), Кормянского (+1,3 %), Мозырского (+1,0 %) и Наровлянского (+0,6 %) районов.

Снижение рождаемости зарегистрировано в г. Гомеле и Гомельском районе (–6,7 %), а также в 14 районах области: Ельском (–15,1 %), Рогачёвском (–13,0 %), Буда-Кошелёвском (–10,7 %), Лельчицком (–9,6 %), Лоевском (–9,5 %), Калинковичском (–8,9 %), Чечерском (–8,3 %), Житковичском (–7,2 %), Петриковском (–6,5 %), Речицком (–3,7 %), Брагинском, Добрушском, Хойникском (в каждом на –2,0 %) и Жлобинском (–1,7 %).

Среди городского населения показатель снизился в г. Гомеле (–6,8 %) и 12 районах области: Лоевском (–16,7 %), Калинковичском (–14,5 %), Чечерском (–9,9 %), Ельском (–8,2 %), Рогачевском (–7,5 %), Речицком (–6,5 %), Житковичском (–6,4 %), Хойникском (–5,7 %), Жлобинском (–5,6 %), Наровлянском (–3,6 %), Петриковском (–2,7 %) и Брагинском (–1,6 %).

Среди сельского населения рождаемость снизилась в 14 районах: Рогачевском

(–21,4 %), Ельском (–21,2 %), Лельчицком (–20,5 %), Буда-Кошелёвском (–18,1 %), Петриковском (–10,6 %), Мозырском (–9,9 %), Гомельском (–9,1 %), Житковичском (–7,5 %), Кормянском (–6,7 %), Чечерском (–5,9 %), Добрушском (–4,6 %), Брагинском (–4,1 %), Лоевском (–3,0 %) и Ветковском (–1,8 %).

Наряду с изменением общего коэффициента рождаемости произошло изменение ряда других показателей, характеризующих рождаемость в Республике Беларусь [3].

В первую очередь, изменился календарь рождений (КР, тайминг рождений), под которым понимают распределение рождений во времени в течение детородного периода или периода супружества [10, 3].

В современных условиях изменение КР характерно для всего мира: на КР влияет уровень образования, в первую очередь, на возраст рождения первенца; тип населенного пункта, в котором проживает женщина; репродуктивное поведение женщины, в частности, возраст начала половой жизни [9, 11, 3].

По-прежнему остается высокой смертность населения, в том числе в трудоспособном возрасте. В 2019 г. умерли 13,6 человека на 1000 жителей области (2018 г. — 13,1), из них практически каждый третий — трудоспособного возраста. Число случаев смерти увеличилось на 3,1 %: с 18 558 до 19 141 (рисунок 4).

Рост общей смертности зарегистрирован в г. Гомеле и Гомельском районе (+3,9 %), а также в 13 районах области: Ельском (+20,6 %), Хойникском (+15,6 %), Лоевском (+10,6 %), Лельчицком (+10,3 %), Калинковичском (+9,3 %), Жлобинском (+8,0 %), Рогачёвском (+7,9 %), Петриковском (+6,7 %), Речицком (+5,8 %), Буда-Кошелёвском (+5,4 %), Ветковском (+4,7 %), Светлогорском (+2,6 %) и Октябрьском (+2,0 %).

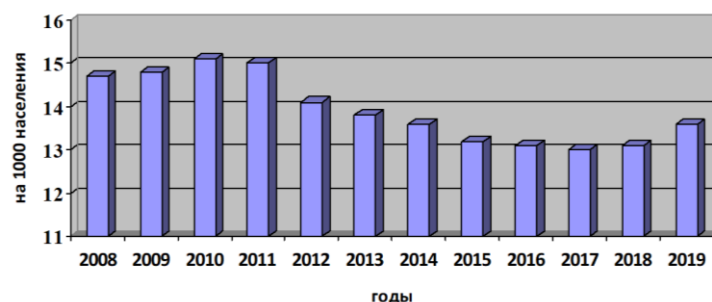


Рисунок 4 — Динамика смертности в Гомельской области (2008–2019 гг.)

Наибольший показатель общей смертности (на 1000 населения) установлен в Петриковском (25,4), Ельском (21,7), Лоевском (20,9), Октябрьском (20,7), Ветковском (20,1) и Добрушском (19,7) районах.

Рост смертности произошел преимущественно за счет увеличения числа случаев смерти среди городского населения — на 3,9 %: с 11 750 до 12 203. Показатель вырос на 4,7 % и составил 11,2 ‰ (2018 г. — 10,7 ‰).

Рост общей смертности среди городского населения зарегистрирован в г. Гомеле (+4,1 %) и 10 районах области: Ельском (+37,3 %), Калинковичском (+12,5 %), Буда-Кошелёвском (+11,5 %), Житковичском (+11,4 %), Жлобинском (+9,5 %), Речицком (+7,8 %), Лоевском (+6,3 %), Петриковском (+4,7 %), Рогачёвском (+2,7 %) и Хойникском (+21,2 %).

Наибольший показатель смертности городского населения (на 1000 жителей) зарегистрирован в Петриковском (20,2), Ельском (18,4), Хойникском (16,6), Ветковском (15,8) и Октябрьском (15,5) районах.

Среди сельского населения число случаев смерти увеличилось на 1,9 %: с 6 808 до 6 938. Показатель вырос на 3,1 %: с 21,6 до 22,3 на 1000 сельского населения.

Рост общей смертности сельского населения зарегистрирован в 13 районах: Лель-

чицком (+17,1 %), Лоевском (+15,1 %), Ветковском (+13,7 %), Светлогорском (+12,7 %), Рогачевском (+11,6 %), Петриковском (+8,9 %), Калинковичском (+8,2%), Ельском (+7,6%), Хойникском (+7,5%), Гомельском (+7,2%), Октябрьском (+6,1 %), Жлобинском (+5,4 %) и Речицком (+4,4 %).

Наибольший показатель смертности среди сельского населения (на 1000 жителей) зарегистрирован в Лоевском (31,3), Петриковском (30,5), Калинковичском (27,8), Добрушском (27,3), Ельском (26,8) и Светлогорском (26,7) районах.

По итогам 2019 г. коэффициент смертности трудоспособного населения составил 4,8 на 1000 трудоспособного населения (2018 г. — 4,4, темп прироста — 9,1 %). Число случаев смерти лиц трудоспособного возраста увеличилось на 7,0 %: с 3 561 до 3 809 (рисунок 5).

Рост смертности трудоспособного населения установлен в г. Гомеле и Гомельском районе (+9,7 %), а также в 12 районах области: Лоевском (+27,1 %), Лельчицком (+26,4 %), Ельском (+26,2 %), Брагинском (+24,1 %), Светлогорском (+22,8%), Жлобинском (+17,8 %), Калинковичском (+13,5 %), Буда-Кошелёвском (+11,5 %), Речицком (+10,9 %), Добрушском (+7,8 %), Петриковском (+6,7 %) и Ветковском (+1,4 %).

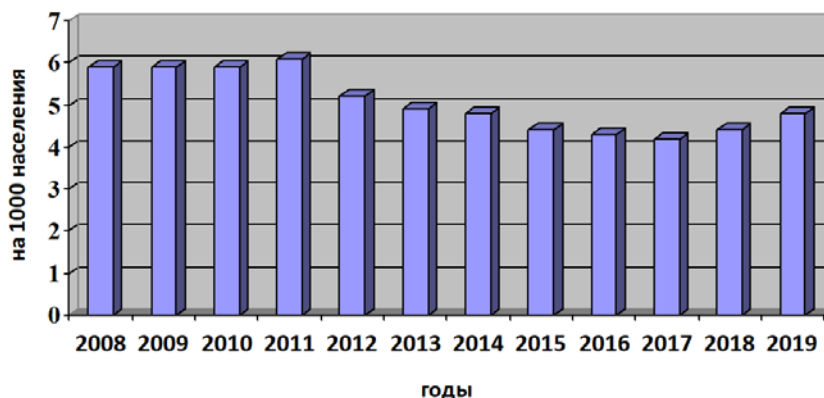


Рисунок 5 — Динамика смертности лиц трудоспособного возраста в Гомельской области (2008–2019 гг.)

Наиболее высокий коэффициент смертности трудоспособного населения (на 1000 трудоспособного населения) зарегистрирован в Петриковском (9,5), Добрушском (8,3), Ельском (8,2), Октябрьском (7,8), Лоевском (7,5), Ветковском (7,1) и Светлогорском (7,0) районах.

Установлен рост смертности в трудоспособном возрасте среди городского населения — на 8,3 %: с 3,6 до 3,9 на 1000 жителей. Число случаев смерти городского населения увеличилось на 8,8 %: с 2 319 до 2 544.

Рост смертности городского трудоспособного населения зарегистрирован в г. Гомеле (+10,3 %) и 11 районах области: Ельском (+70,8 %), Добрушском (+22,0 %), Светлогорском (+21,2 %), Калинковичском (+21,1 %), Лоевском (+18,5 %), Речицком (+15,6 %), Ветковском (+12,1 %), Рогачёвском (+11,1 %), Жлобинском (+10,8 %), Петриковском (+5,5 %) и Буда-Кошелёвском (+5,1 %).

Наибольший коэффициент смертности городского трудоспособного населения (на 1000 городского трудоспособного населения) зарегистрирован в Ельском (8,2), Петриковском (7,7), Октябрьском (7,4), Хойникском (6,6), Ветковском (6,5) и Светлогорском (6,3) районах.

Среди сельского населения коэффициент смертности в трудоспособном возрасте вырос на 2,5 % — до 8,1 на 1000 сельского трудоспособного населения (2018 г. — 7,9). Число случаев смерти увеличилось на 1,9 %: с 1 242 до 1 265.

Рост смертности сельского трудоспособного населения зарегистрирован в 9 районах: Брагинском (+53,1 %), Лельчицком (+50,0 %), Лоевском (+31,3 %), Жлобинском (+27,6 %), Светлогорском (+20,8 %), Буда-Кошелёвском (+14,3 %), Петриковском

(+7,6 %), Гомельском (+7,3 %) и Калинковичском (+5,3 %).

Наибольший показатель смертности среди сельского трудоспособного населения (на 1000 сельского трудоспособного населения) зарегистрирован в Лоевском (15,1), Добрушском (11,9), Светлогорском (11,6), Петриковском (11,3) и Калинковичском (9,9) районах.

Наиболее высокий коэффициент смертности трудоспособного населения (на 1000 трудоспособного населения) зарегистрирован в Петриковском (9,5), Добрушском (8,3), Ельском (8,2), Октябрьском (7,8) и Лоевском (7,5) районах; общей смертности (на 1000 населения) — в Петриковском (25,4), Ельском (21,7), Лоевском (20,9), Октябрьском (20,7) и Ветковском (20,1) районах.

Высокие показатели смертности, в том числе в трудоспособном возрасте, в Ветковском, Добрушском, Ельском, Лоевском, Октябрьском и Петриковском районах свидетельствуют о необходимости повышения эффективности работы по развитию профилактической направленности, межведомственного взаимодействия в укреплении и сохранении здоровья населения.

В последние годы отмечается тенденция снижения показателя детской смертности в регионе (рисунок 6).

Важнейшим интегральным показателем, характеризующим социальное благополучие (или неблагополучие) в стране или регионе, является показатель младенческой смертности. Уровень данного показателя в Гомельской области на протяжении последних лет постоянно снижается, а в течение последних 2 лет находится на крайне низком уровне (2019 г. — 2,4 ‰, 2018 г. — 2,3 ‰). Число случаев смерти детей в возрасте до 1 года снизилось с 2008 по 2019 гг. на 34,0 % (рисунок 7).

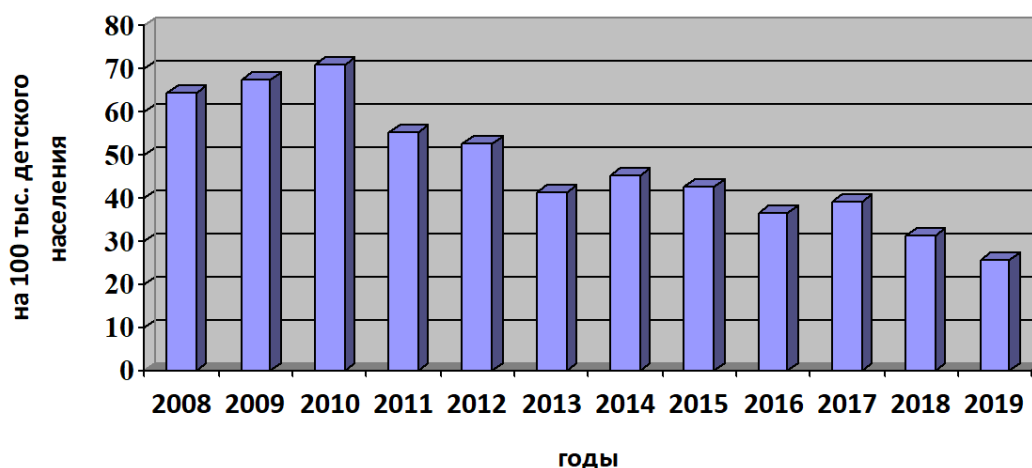


Рисунок 6 — Динамика детской смертности в Гомельской области (2008–2019 гг.)

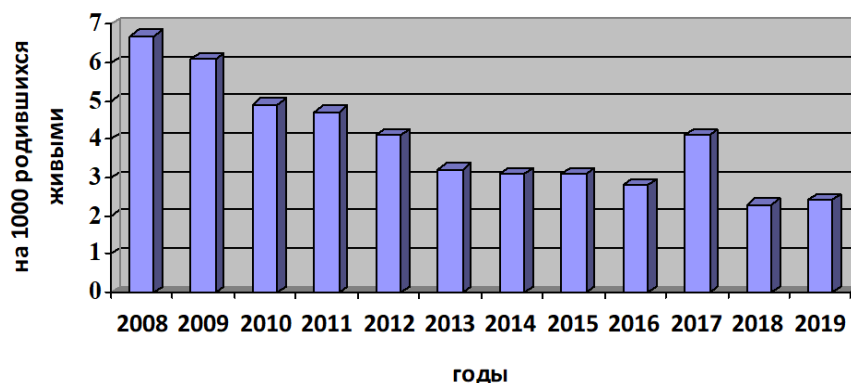


Рисунок 7 — Динамика младенческой смертности в Гомельской области (2008–2019 гг.)

Установленная тенденция обусловлена четким функционированием созданной 4-уровневой системой оказания перинатальной помощи матерям и детям с усилением контролирующей и координирующей роли специалистов 2-го и 3-го уровней.

Заключение

Таким образом, анализ демографических процессов в Гомельской области в период 2008–2019 гг. указывает на прямое и существенное их негативное воздействие на численность населения и его возрастную структуру.

Численность населения в Гомельской области постоянно уменьшается за счет превышения числа умерших над количеством родившихся. Учитывая нынешнюю кризисную демографическую ситуацию, сложившуюся не только в Гомельской, но и других областях Республики Беларусь, именно поддержание и улучшение здоровья населения является одним из важнейших приоритетов государственной политики страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жаворонок СВ, Кириченко ПА, Будько ВМ, Шаршакова ТМ Состояние и пути разрешения медико-демографического кризиса в Гомельском регионе. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2006;1:44-48.
2. Нараленков ВА, Бортновский ВН, Дубинин СЕ, Янченкова ЕМ. Тенденции и динамика демографических показателей и здоровья населения Гомельской области. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2005;1:120-25.
3. Мардас ДМ, Шавелева МВ. Рождаемость как критерий и фактор преодоления демографических угроз. *Вопросы Организации и Информатизации Здравоохранения*. 2020;1:4-9.
4. Об утверждении концепции национальной безопасности Республики Беларусь. Указ Президента Респ. Беларусь, 9 нояб. 2010 г., № 575. [Электронный ресурс]. ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь. Минск, Беларусь, 2020.

[дата обращения: 2020 нояб 11]. Режим доступа: <http://kgb.by/ru/ukaz575/>

5. О демографической безопасности Республики Беларусь. Закон Респ. Беларусь, 4 янв. 2002 г.; № 80-З. [Электронный ресурс]. ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь. Минск, Беларусь, 2020. [дата обращения: 2020 нояб 11]. Режим доступа: <http://www.mintrud.gov.by/system/extensions/spaw/uploads/files/o-demograficheskoy-bezopasnosti.pdf>
6. Тарманова ТВ. Анализ результатов реализации Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2011–2015 годы. В: Современный менеджмент: проблемы, исследования, перспективы: сб. науч. ст. молодых ученых VI заочной сателлитной конф, Минск, Беларусь; 2016. с. 283-286.
7. Шавелева МВ, Глинская ТН. Методика анализа медико-демографических показателей: учеб.-метод. пособие. Минск, Беларусь: УО «БелМАПО»; 2015. 33 с.
8. Калинина, Т.В. Рождаемость населения как важнейшая характеристика общественного здоровья. *Вопросы Организации и Информатизации Здравоохранения*. 2008;3:3-7.
9. Беларусь: структура семьи, семейные отношения, репродуктивное поведение. Т 2. Терещенко О, Кучера Т, ред. Анализ результатов исследования «Поколения и гендер». Проект «Поддержка реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь». Минск, Беларусь: Белсэкс; 2018.189 с.
10. Календарь рождений [Электронный ресурс]. [дата обращения: 2020 нояб 11]. Available from: <http://otpusk-info.ru/journey/dictionary/demo-gra-phi-c/articles/179/kalendar-rozhdenij.htm>
11. Щербакова Е. Население мира по оценкам ООН пересмотра 2019 года. Демоскоп. 1–25 авг. 2019; № 821-822. [дата обращения: 2020 нояб 11]. Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0821/barom03.php>

REFERENCES

1. Zhavoronok SV, Kirichenko PA, Bud'ko VM, Sharshakova TM Sostojanie i puti razresheniya mediko-demograficheskogo krizisa v Gomel'skom regione. *Problemy Zdorov'ja i Jekologii*. 2006;1:44-48. (in Russ.)
2. Naralencov VA, Bortnovskij VN, Dubinin SE, Janchenkova EM. Tendencii i di-namika demograficheskikh pokazatelej i zdorov'ja naselenija Gomel'skoj oblasti. *Problemy Zdorov'ja i Jekologii*. 2005;1:120-25. (in Russ.)
3. Mardas DM, Shhaveleva MV. Rozhdaemost' kak kriterij i faktor preodolenija demo-graficheskikh

- ugroz. Voprosy Organizacii i Informatizacii Zdravooxranenija. 2020;1:4-9. (in Russ.)
4. Ob utverzhdenii koncepcii nacional'noj bezopasnosti Respubliki Belarus'. Ukaz Prezidenta Resp. Belarus', 9 nojab. 2010 g., № 575. [Jelektronnyj resurs]. JeTALON. Zakonodatel'stvo Respubliki Belarus'. Minsk, Belarus', 2020. [data obrashhenija: 2020 nojab 11]. Rezhim dostupa: <http://kgb.by/ru/ukaz575/> (in Russ.)
 5. O demograficheskoj bezopasnosti Respubliki Belarus'. Zakon Resp. Belarus', 4 janv. 2002 g.; № 80-Z. [Jelektronnyj resurs]. JeTALON. Zakonodatel'stvo Respubliki Belarus'. Minsk, Belarus', 2020. [data obrashhenija: 2020 nojab 11]. Rezhim dostupa: <http://www.mintrud.gov.by/system/extensions/spaw/uploads/files/o-demograficheskoj-bezopasnosti.pdf> (in Russ.)
 6. Tarmanova TV. Analiz rezul'tatov realizacii Gosudarstvennoj programmy «Zdorov'e naroda i demograficheskaja bezopasnost' Respubliki Belarus'» na 2011–2015 gody. V: Sovremennyy menedzhment: problemy, issledovanija, perspektivy: sb. nauch. st. molodyh uchenyh VI zaochnoj satellitnoj konf, Minsk, Belarus'; 2016. c. 283–286. (in Russ.)
 7. Shhaveleva MV, Glinskaja TN. Metodika analiza mediko-demograficheskikh pokazatelej: ucheb.-metod. posobie. Minsk, Belarus': UO «BelMAPO»; 2015. 33 p. (in Russ.)
 8. Kalinina, T.V. Rozhdaemost' naselenija kak vazhnejshaja harakteristika obshhestvennogo zdorov'ja. Voprosy Organizacii i Informatizacii Zdravooxranenija. 2008;3:3-7. (in Russ.)
 9. Belarus': struktura sem'i, semejnye otnoshenija, reproduktivnoe povedenie. T 2. Tereshhenko O, Kuchera T, red. Analiz rezul'tatov issledovanija «Pokolenija i gender». Pro-ekt «Podderzhka realizacii Nacional'noj programmy demograficheskoj bezopasnosti Respubliki Belarus'». Minsk, Belarus': Belsjens; 2018. 189 p. (in Russ.)
 10. Kalendar' rozhdenij [Jelektronnyj resurs]. [data obrashhenija: 2020 nojab 11]. Available from: <http://otpusk-info.ru/journey/dictionary/demographic/articles/179/kalendar-rozhdenij.htm> (in Russ.)
 11. Shherbakova E. Naselenie mira po ocenkam OON peresmotra 2019 goda. Demoskop. 1–25 avg. 2019; № 821–822. [data obrashhenija: 2020 nojab 11]. Rezhim dostupa: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0821/barom03.php> (in Russ.)

Поступила 18.11.2020

Received 18.11.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторе:

Островский Артем Михайлович — м.м.н., старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П учреждения образования «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 учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: innakolyada.gomel@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6704-4583>

Шаршакова Тамара Михайловна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: sharshakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7825-9372>

Автор, ответственный за переписку:

Островский Артем Михайлович — e-mail: Arti301989@mail.ru

Information about authors:

Artsiom M. Ostrovsky — Master of Medical Science, Senior Lecturer at the Department of Public Health and Health with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University»; e-mail: Arti301989@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1729-9750>

Inna N. Koliada — Candidate of Medical Science, Assistant Professor at the Department of Public Health and Health with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University»; e-mail: innakolyada.gomel@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6704-4583>

Tamara M. Sharshakova — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University»; e-mail: sharshakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7825-9372>

Corresponding author:

Artsiom M. Ostrovsky — e-mail: Arti301989@mail.ru

Дирофиляриоз плевры

© Г. В. Тищенко, А. И. Шалыга

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

РЕЗЮМЕ

Дирофиляриоз — наиболее распространенный в Европе трансмиссивный зоонозный нематодоз, клинические проявления которого обусловлены миграцией незрелых гельминтов в тканях или внутренних органах человека. Клинически он характеризуется медленным развитием и длительным течением, а морфологически — хроническим гранулематозным воспалением, зачастую с микроабсцедированием.

В работе представлено описание клинического случая дирофиляриоза плевры, диагностика которого была осуществлена лишь на этапе гистологического исследования операционного материала.

Ключевые слова: дирофиляриоз, гельминтоз, плевра, патологическая анатомия, гистологическое исследование.

Вклад авторов: Тищенко Г.В.: сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка содержания. Шалыга А.И.: редактирование, обсуждение данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Тищенко ГВ, Шалыга АИ. Дирофиляриоз плевры. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:122–127.

Dirofilariasis of the pleura

© Grigorii V. Tishchenko, Alina I. Shalyga

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Dirofilariasis is the most common transmissible zoonotic nematodosis in Europe, whose clinical manifestations are caused by the migration of immature helminths through human tissues or internal organs. Clinically, it is characterized by slow development and a long-term course, and morphologically — by chronic granulomatous inflammation, often with microabscess.

The work presents the description of a clinical case of dirofilariasis of the pleura, the diagnosis of which was performed only at the stage of the histological examination of the surgical material.

Key words: dirofilariasis, helmithiasis, pleura, pathologic anatomy, histological examination.

Author contributions: Tishchenko G.V.: collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking content. Shalyga A.I.: editing, discussing data.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interests.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Tishchenko GV, Shalyga AI. Dirofilariasis of the pleura. *Health and ecology Issues*. 2020;4:122–127. (in Russ.)

Введение

Дирофиляриоз — трансмиссивный зоонозный филяриоз, обусловленный паразитированием нематоды рода *Dirofilaria* семейства Filariidae в организме. Дирофиляриоз у человека вызывают *Dirofilaria immitis* и *Dirofilaria repens*. *Dirofilaria repens* локализуется у человека в глубоких слоях дермы, в подкожной жировой клетчатке, под слизистыми оболоч-

ками, в конъюнктиве глаза, молочных железах и половых органах. *Dirofilaria immitis* мигрирует по системе кровообращения: в полостях сердца, чаще в правом желудочке, в просвете полой вены, брюшной аорты, легочных артерий — и поражает легкие [1–5].

Нематода имеет нитевидное тело светлого серо-желтого цвета, суживающееся к обоим концам, покрытое тонкой поперечно исчерченной кутикулой. Длина тела диро-

филярий составляет от 75 мм (самцы) до 170 мм (самки), ширина варьирует от 370 до 650 мкм. Наиболее часто встречающаяся длина нематод — 110–120 мм [2, 6, 7].

Клинические проявления диروفилариоза обусловлены миграцией незрелых гельминтов в тканях или внутренних органах человека [3].

Эндемичная зона диروفилариоза характеризуется теплым и влажным климатом. Чаще всего диروفилариоз встречается на юге Европы, в Балканских странах, на Анатолийском полуострове, в Африке, Индии, Малайзии. Северная граница ареала возникновения случаев диروفилариоза крайне редко пересекает линию 53–54° северной широты. Таким образом, самым распространенным в Европе нематодозом, переносимым комарами, является именно диروفилариоз [4, 5, 6, 8].

На постсоветском пространстве диروفилариоз регистрировался на Украине и в южных регионах России — в Краснодарском и Ставропольском краях, в республиках Северного Кавказа, Астраханской, Волгоградской, Ростовской, Липецкой, Воронежской областях. Публикации последних лет указывают на распространение паразита в Беларусь и северные районы России [1, 3, 4].

Основным источником инвазии для человека являются собаки. Заражение собак и других плотоядных происходит в процессе питания осевших на них комаров, инвазированных личинками диروفиларий. В течение первых месяцев личинки развиваются в подкожной жировой клетчатке, а затем проникают в кровяное русло. Инвазированность собак на территориях с умеренным климатом составляет от 16,4 до 31,5 %. Причем у четверти собак одновременно выявляется инвазия как *Dirofilaria immitis*, так и *Dirofilaria repens* [3, 6].

Лабораторная диагностика диروفилариоза представляет некоторую сложность. Так, эозинофилия в общем анализе крови наблюдается менее чем в 20 % случаях и объясняется миграцией гельминтов. Биохимические маркеры функции печени и поджелудочной железы у большинства пациентов находятся в пределах возрастной нормы [5, 8].

При гистологическом исследовании в подкожной жировой клетчатке и под слизистыми оболочками наблюдается продуктивная неспецифическая гранулематозная воспалительная реакция, схожая с картиной реакции на инородное тело, часто с формированием множественных микроабсцессов вокруг тела нематоды. В редких случаях формируются крупные истинные абсцессы.

В некоторых случаях гранулема окружена фибробластами, эпителиоидными клетками и плазматическими клетками, которые четко отграничивают участок повреждения [9].

В случаях инвазии *Dirofilaria immitis* мертвые и умирающие нематоды закупоривают ветви легочной артерии, вызывая геморрагические инфаркты и гранулематозную воспалительную реакцию. Данные фокусы в легких хорошо видны на рентгенограмме, что зачастую приводит к ошибочной диагностике злокачественных процессов [10].

Лечение диروفилариозов заключается в хирургическом удалении гранул легких и подкожных узелков. В большинстве случаев лечение лекарственными средствами не требуется, так как люди являются «типичными» хозяевами паразита, что означает, что они не могут передать инфекцию. Тем не менее, противогельминтные препараты могут назначаться, если есть сомнения в полном удалении всех очагов поражения или если пациент проживает в эндемичной зоне [3, 10].

Цель работы

Описать особенности клинического течения и морфологической диагностики диروفилариоза плевры на основании случая из собственной клинической практики.

Материал и методы

Клинические данные брались из медицинской карты стационарного пациента. Для морфологического исследования операционный материал подвергался стандартной процедуре гистологической обработки. Проводилась дегидратация препаратов, после чего их заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и реактивом Шиффа с йодной кислотой (ШИК-реакция). Изучение микропрепаратов проводилось с помощью световой микроскопии на микроскопе Leica DM2500.

Результаты и обсуждение

Пациентка М., 1959 г. р., поступила в гастроэнтерологическое отделение Гомельской областной клинической больницы (ГОКБ) с жалобами на постоянные выраженные давящие боли в левом подреберье и эпигастрии, усиливающиеся после еды, на тошноту, вздутие живота, слабость, склонность к запорам, снижение аппетита, уменьшение массы тела на 10 кг за год.

Болеет длительно, ухудшение состояния отмечает 4 месяца назад, когда усилились боли в левом подреберье и эпигастрии. Тогда же — последняя госпитализация в гастроэнтерологическое отделение ГОКБ. Амбулаторно принимала урсодезоксихолевую кислоту, пантопразол, дротаверин, метамизол натрия — без значительно эффекта.

В анамнезе комплексное лечение по поводу заболевания матки в 2012 году, вирусный гепатит А, варикозное расширение вен нижних конечностей.

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение гиперстеническое, индекс массы тела — 33, в легких дыхание везикулярное, ЧД — 17 в минуту, ЧСС — 72 в минуту, пульс ритмичный, АД — 140/90 мм рт. ст., температура 36,6 °С. Язык влажный, зев не гиперемирован, рвоты нет. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Перитонеальные симптомы отсутствуют.

Предварительный диагноз: «Хронический панкреатит? Синдром раздраженного кишечника с абдоминальной болью? Хронический гепатит неуточненной этиологии?».

Общий анализ крови при поступлении в отделение: эритроциты — $4,38 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 134 г/л, гематокрит — 0,39, лейкоциты — $4,86 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы — 1 %, сегментоядерные нейтрофилы — 47 %, эозинофилы — 13 %, лимфоциты — 29 %, моноциты — 10 %, СОЭ — 20 мм/час.

Биохимический анализ крови при поступлении в отделение: билирубин общий — 4,8 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 351 Ед/л, амилаза — 59,4 Ед/л, глюкоза — 4,0 ммоль/л, тимоловая проба — 3,9, мочевины — 6,0 ммоль/л, креатинин — 91,0 мкмоль/л.

Копрограмма (микроскопическое исследование): мышечные волокна — 3–5, мыла — 1–2, неперевариваемая клетчатка — 3–6, перевариваемая клетчатка — 0–1, лейкоциты — 2–3, простейшие — не обнаружены, яйца гельминтов — не обнаружены. Скрытая кровь — не обнаружена.

ЭФГДС: эритематозная гастродуоденопатия. Колоноскопия: органической патологии не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения в паренхиме печени, поджелудочной железы, киста левой почки, полипоз желчного пузыря.

Для исключения объемного процесса проведена компьютерная томография органов брюшной полости, на которой были выявлены гепатоспленомегалия, киста левой почки, атеросклероз брюшной аорты и

подвздошных артерий, субплевральные образования в базальных сегментах нижней доли левого легкого (mts?).

С учетом имеющихся клинических данных на следующий день была проведена компьютерная томография органов грудной клетки, где были визуализированы образования в S10 сегменте (субплеврально, до 15 мм на уровне реберно-диафрагмального синуса, прилежит к параостальной плевре на широком основании; в вышележащих отделах 2 мелких очага до 2 мм) и S8 сегменте (субплеврально, до 6 мм) левого легкого, а также в S2 сегменте (субплеврально, до 2 мм) правого легкого.

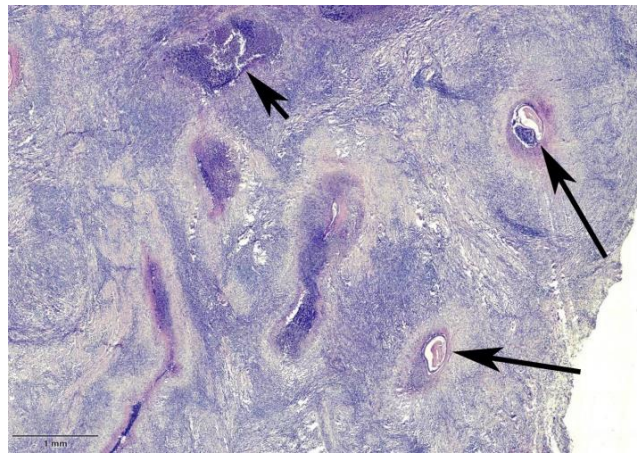
На основании вышеуказанных данных консилиумом было принято решение направить пациентку в торакальное отделение ГОКБ для дальнейшего обследования и лечения.

В торакальном отделении с целью верификации диагноза было проведено высокотехнологическое торакальное вмешательство: видеоассистированное удаление образования грудной клетки слева, где при ревизии на грудной стенке под париетальной плеврой выявлено интимно прилежащее к диафрагме объемное образование 2,5 мм в диаметре, эластичной консистенции, которое было выделено и удалено путём микроторакотомии в 6-м межреберье.

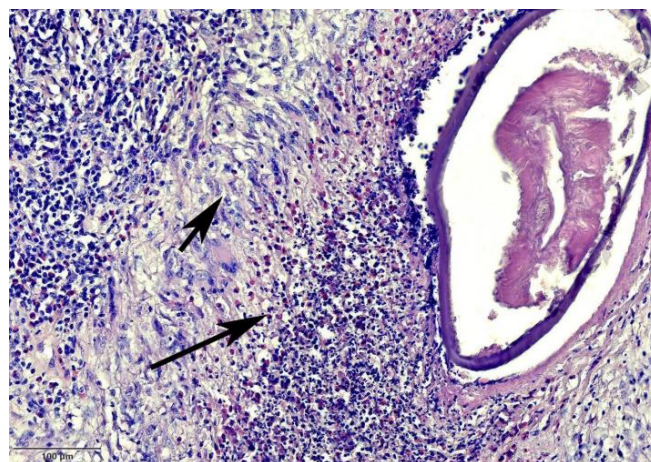
Описание макропрепарата после операции: образование грудной клетки слева до 2,5 см в диаметре, серого цвета, мягкой консистенции. Диагноз: «Мезотелиома, узловая форма слева?».

Макроскопическое описание препарата: ткань серого цвета округлой формы $1,6 \times 1,3 \times 1,2$ см, плотной консистенции.

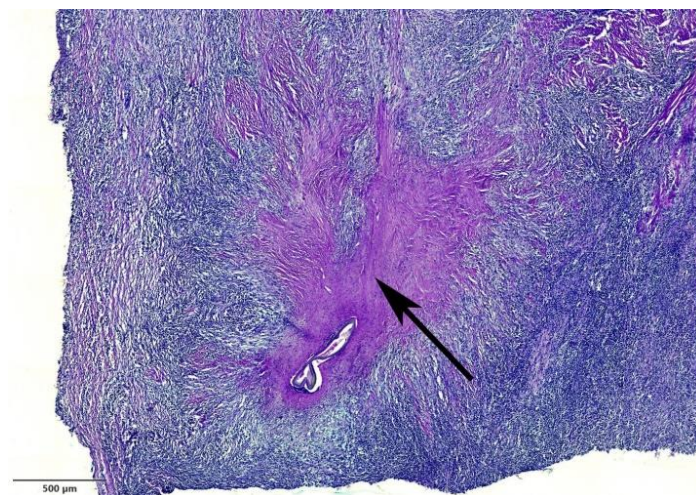
Микроскопическое описание гистологического препарата: фрагменты волокнистой соединительной и жировой ткани, с очаговой пролиферацией грануляционной ткани и ангиоматозом, с диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, с формированием лимфоидных фолликулов с герминативными центрами неправильной формы. В воспалительном инфильтрате диффузно большое количество эозинофилов с примесью единичных нейтрофилов. В ткани визуализируются множественные нематоды с диаметром в поперечном сечении от 400 до 600 мкм, у которых четко определяются muscularis и просвет кишки (рисунок 1). Перифокально гнойно-некротический детрит, эозинофильная инфильтрация, макрофагальная инфильтрация с многоядерными клетками инородных тел (рисунок 2), склеротические изменения и дистрофическое ослизнение (рисунок 3).



**Рисунок 1 — Дирофилярии (длинные стрелки). Микроабсцесс (короткая стрелка).
Окраска гематоксилином и эозином, ×20**



**Рисунок 2 — Выраженная эозинофильная инфильтрация (длинная стрелка).
Продуктивная воспалительная реакция в виде макрофагальной инфильтрации с формированием
гигантских многоядерных клеток (короткая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, ×200**



**Рисунок 3 — Склероз и ослизнение вокруг дирофилярии (стрелка).
Окраска реактивом Шиффа с йодной кислотой, ×40**

На этапе гистологического исследования дифференциальная диагностика проводилась между *Dirofilaria*, *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus* и другими филяриозами.

Наличие продольных кутикулярных гребневидных утолщений на теле нематоды (рисунок 4) в сочетании с особенностями клинического течения заболевания у пациентки (клинически вухерериоз и бруги-

оз характеризуются поражением лимфатических узлов с последующим элефантиазом, а онхоцеркоз и лоаоз локализуются преимущественно в дерме, подкожной

жировой клетчатке и в глазах) и несоответствие эндемического ареала вухерериоза, бругиоза, онхоцеркоза и лоаоза нашему региону указывало на *Dirofilaria*.

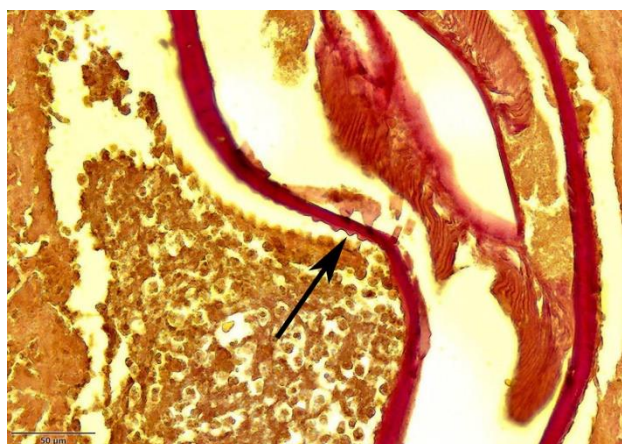


Рисунок 4 — Продольные кутикулярные утолщения (стрелка). Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, ×400

Таким образом, было сформулировано гистологическое заключение: «Дирофиляриоз плевры с перифокальным склерозом, эозинофильной и нейтрофильной инфильтрацией».

Заключение

Данный клинический случай подтвердил важность междисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов, преимущественности клинических данных между патологом и клиницистом в повседневной работе, ключевую роль морфологического исследования для постановки диагноза, а также необходимость внимательного изучения каждого биопсийного случая в практике врача-патологоанатома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергиев ВП, Супряга ВГ, Морозов ЕН, Жукова ЛА. Дирофиляриоз человека: диагностика и характер взаимоотношений возбудителя и хозяина. *Медицинская Паразитология и Паразитарные Болезни*. 2009;(3):1-6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24238591>
2. Гайнутдинова РФ, Тухбатуллин МГ, Гилмуллина ФС, Неведов ВП, Пигалова ОМ, Бикмухаметова ДА. Диагностика дирофиляриоза человека. *Практическая Медицина*. 2012;(1):123-26. <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-dirofilyarioza-cheloveka>
3. Чистенко ГН, Веденьков АЛ, Дронина АМ, Семижон ОА. Дирофиляриоз человека. *Медицинский Журнал*. 2013;(3):30-33. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/1695>
4. Kondrashin AV, Morozova LF, Stepanova EV, Turbabina NA, Maksimova MS, Morozov EN. Anthology of *Dirofilaria* in Russia (1915–2017).

Pathogens. 2020;9(4):275. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040275>

5. Ermakova L, Nagorny S, Pshenichnaya N, Ambalov Y, Boltachiev K. Clinical and laboratory features of human *dirofilaria* in Russia. *IDCases*. 2017;9:112-5. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.07.006>
6. Cordonnier C, Chatelain D, Nevez G, Sevestre H, Gontier MF, Raccurt CP. Difficulties in diagnosis of human *dirofilaria* outside known enzootic areas. *La Revue de Medecine Interne*. 2002;23(1):71-76. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(01\)00513-6](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(01)00513-6)
7. Atsumi E, Matsumoto H, Taira N, Yohena T, Kawasaki H, Kawabata T, Yoshimi N. Thirteen cases of pulmonary *dirofilaria* in a single institution in Okinawa Island. *Virchows Archiv*. 2019;475(3):335-40. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02614-9>
8. Velev V, Vutova K, Pelov T, Tsachev I. Human *dirofilaria* in Bulgaria between 2009 and 2018. *Helminthologia*. 2019;56(3):247-51. <https://doi.org/10.2478/helm-2019-0016>
9. Pampiglione S, Rivasi F, Canestri-Trotti G. Pitfalls and difficulties in histological diagnosis of human *dirofilaria* due to *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1999;34(1):57-64. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(98\)00164-3](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(98)00164-3)
10. Jacob S, Parameswaran A, Santosham R, Santosham R. Human pulmonary *dirofilaria* masquerading as a mass. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2016;24(7):722-25. <https://doi.org/10.1177/0218492316658569>

REFERENCES

1. Sergiev VP, Suprjaga VG, Morozov EN, Zhukova LA. *Dirofilaria* cheloveka: diagnostika i harakter vzaimootnoshenij vzbuditelja i hozjaina. *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnye Bolezni*. 2009(3):1-6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24238591> (in Russ.)
2. Gajnutdinova RF, Tuhbatullin MG, Gilmullina FS, Nefedov VP, Pigalova OM, Bikmuhametova DA. Diagnostika *dirofilaria* cheloveka. *Prakticheskaja Medicina*. 2012(1):123-26. <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-dirofilyarioza-cheloveka> (in Russ.)
3. Chistenko GN, Veden'kov AL, Dronina AM, Semizhon OA. *Dirofilaria* cheloveka. *Medicinskij Zhurnal*.

- nal. 2013(3):30-33. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/1695> (in Russ.)
4. Kondrashin AV, Morozova LF, Stepanova EV, Turbabina NA, Maksimova MS, Morozov EN. Anthology of Dirofilariasis in Russia (1915–2017). *Pathogens*. 2020;9(4):275. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040275>
 5. Ermakova L, Nagorny S, Pshenichnaya N, Ambalov Y, Boltachiev K. Clinical and laboratory features of human dirofilariasis in Russia. *IDCases*. 2017;9:112-15. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.07.006>
 6. Cordonnier C, Chatelain D, Nevez G, Sevestre H, Gontier MF, Raccourt CP. Difficulties in diagnosis of human dirofilariasis outside known enzootic areas. *La Revue de Medecine Interne*. 2002;23(1):71-76. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(01\)00513-6](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(01)00513-6)
 7. Atsumi E, Matsumoto H, Taira N, Yohena T, Kawasaki H, Kawabata T, Yoshimi N. Thirteen cases of pulmonary dirofilariasis in a single institution in Okinawa Island. *Virchows Archiv*. 2019;475(3):335-40. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02614-9>
 8. Velev V, Vutova K, Pelov T, Tsachev I. Human dirofilariasis in Bulgaria between 2009 and 2018. *Helminthologia*. 2019;56(3):247-51. <https://doi.org/10.2478/helm-2019-0016>
 9. Pampiglione S, Rivasi F, Canestri-Trotti G. Pitfalls and difficulties in histological diagnosis of human dirofilariasis due to *Dirofilaria (Nochtiella) repens*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1999;34(1):57-64. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(98\)00164-3](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(98)00164-3)
 10. Jacob S, Parameswaran A, Santosham R, Santosham R. Human pulmonary dirofilariasis masquerading as a mass. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2016;24(7):722-25. <https://doi.org/10.1177/0218492316658569>

Поступила 06.11.2020

Received 06.11.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Тищенко Григорий Витальевич — ассистент кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: dr.gregory.t@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3405-7668>

Шалыга Алина Игоревна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: alinashalyha@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1089-0911>

Автор, ответственный за переписку:

Тищенко Григорий Витальевич — e-mail: dr.gregory.t@gmail.com

Information about authors:

Grigori V. Tishchenko — Assistant Lecturer at the Department of Pathologic Anatomy of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: dr.gregory.t@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3405-7668>

Alina I. Shalyga — Assistant Lecturer at the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: alinashalyha@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1089-0911>

Corresponding author:

Grigori V. Tishchenko — e-mail: dr.gregory.t@gmail.com

Псевдокоронарный вариант течения миокардита

© С. П. Тишков¹, Э. А. Доценко², Э. Н. Платошкин¹, Е. С. Ребеко³,
Е. Г. Тирещенко⁴, С. Н. Сазонов⁴, Н. А. Никулина¹, Т. В. Русак³,
Н. В. Затолока³

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

³ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

⁴У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Клинические проявления миокардита могут иметь много вариантов. В начале заболевания он может протекать как инфаркт миокарда. В связи с этим диагноз миокардита часто обосновывается клиникой заболевания, изменениями на электрокардиограмме, эхокардиограмме, повышением уровня кардиоспецифических ферментов в сочетании с отсутствием коронарной патологии. Однако не всегда данные, полученные при обследовании пациента в начале заболевания, позволяют провести дифференциальную диагностику между инфарктом миокарда и миокардитом.

Ключевые слова: миокардит, инфаркт миокарда.

Вклад авторов: Тишков С.П., Доценко Э.А., Платошкин Э.Н., Ребеко Е.С., Тирещенко Е.Г., Сазонов С.Н., Никулина Н.А., Русак Т.В., Затолока Н.В.: сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка важности содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Тишков СП, Доценко ЭА, Платошкин ЭН, Ребеко ЕС, Тирещенко ЕГ, Сазонов СН, Никулина НА, Русак ТВ, Затолока НВ. Псевдокоронарный вариант течения миокардита. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;4:128–134.

Pseudo-coronary variant of the course of myocarditis

© Sergey P. Tishkov¹, Eduard A. Dotsenko², Eric N. Platoshkin¹,
Ekaterina S. Rebeko³, Elena G. Tireshchenko⁴, Sergey N. Sazonov⁴,
Natalia A. Nikulina¹, Tatiana V. Rusak³, Natalia V. Zatoloka³

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

⁴Gomel Regional Clinical Cardiology Center, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

The clinical manifestations of myocarditis may have many variants. At the onset of the disease, it may progress as myocardial infarction. In this regard, the diagnosis of myocarditis is often justified by the clinical picture of the disease, changes in the electrocardiogram, echocardiogram, elevated level of cardio-specific enzymes coupled with the absence of coronary pathology. However, not always data obtained during the examination of patients at the beginning of the disease allow undertaking differential diagnosis between myocardial infarction and myocarditis.

Key words: myocarditis, myocardial infarction.

Author contribution: Tishkov S.P., Dotsenko E.A., Platoshkin E.N., Rebeko E.S., Tireshchenko E.G., Sazonov S.N., Nikulina N.A., Rusak T.V., Zatoloka N.V.: collection of material, editing, discussion of data, reviewing publications on the topic of the article, checking the importance of the content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Tishkov SP, Dotsenko EA, Platoshkin EN, Rebeko ES, Tireshchenko EG, Sazonov SN, Nikulina NA, Rusak TV, Zatoloka NV. Pseudo-coronary variant of the course of myocarditis. *Health and ecology Issues*. 2020;4:128–134. (in Russ.)

Введение

Диагностика миокардита представляет собой сложную диагностическую задачу, поскольку заболевание не имеет специфических диагностических признаков, а многие случаи миокардита протекают бессимптомно [1].

Европейское общество кардиологов определяет миокардит как воспалительное заболевание миокарда, подтвержденное гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими критериями [2], основанными на результатах эндомикардиальной биопсии. С учетом проблем, связанных с выполнением биопсии сердца, более полезно определение миокардита, данное отечественными экспертами: «миокардит — совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоциты, клетки проводящей системы, соединительнотканной структуры и т. д.) в случаях, когда доказано или обоснованно предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной или аутоиммунной природы» [3].

Распространенность миокардитов достаточно высока и зависит как от региона, так и от метода верификации диагноза. Чаще всего ее рассматривают в связи с фатальными сердечными событиями. Так, по результатам аутопсий в Австралии частота случайно выявленных миокардитов при вскрытии пациентов с сердечной патологией достигает 45 % [4]; гистологически подтвержденный миокардит как причина хронической сердечной недостаточности выявляется в 0,5–4,0 % [5]; частота выявленных миокардитов среди пациентов с внезапной сердечной смертью в Дании достигает 6 % [6]. Полагают, что распространенность миокардитов в общей популяции достигает 5,5 %, а в отдельных группах — 50 % [7]. Миокардит может быть одной из самых частых причин внезапной смерти (от 8,6 до 20 % случаев) взрослых людей моложе 40 лет [8, 9].

В зависимости от этиологии выделяют инфекционные, аутоиммунные и токсические миокардиты [10, 11]. Наиболее часто встречаются инфекционные миокардиты, причинами которых являются инфекционные агенты (вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые). Более чем в половине случаев это вирусы (энтеровирусы, аденовирусы, гриппа, герпеса человека 6-го типа, Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, гепатита С, парвовирус В19). Иммуноопосредованные миокардиты развиваются при

ожоговой болезни, системных заболеваниях соединительной ткани, трансплантации сердца. Иногда бывает сложно провести грань между инфекционными и иммуноопосредованными миокардитами, поскольку инфекционные агенты могут приводить к активации клеточного и гуморального иммунного ответа, в результате которого запускается аутоиммунный ответ на антигены миокарда. Третья группа миокардитов развивается в результате прямого токсического воздействия на миокард химических и биологически активных веществ.

Клиническая картина при миокардите определяется характером, распространенностью и локализацией воспалительного процесса, а также степенью нарушения сократительной функции левого желудочка. Жалобы пациентов неспецифичны, наиболее частыми являются одышка (68,6 %), сердцебиение (32,8 %), кардиалгии (22,3 %), повышение температуры тела (29,8%); несколько реже встречаются жалобы на боли стенокардитического характера (около 12 %), приступы удушья (5,97 %), кашель (8,9 %), кровохарканье (11,9 %), перебои в области сердца (16,4 %), головокружение (2,9 %), синкопальные состояния (1,5 %), артралгии (1,5 %).

Выделяют ряд клинических вариантов миокардита: 1) малосимптомный, 2) псевдокоронарный (болевого), 3) декомпенсационный, 4) аритмический, 5) псевдоклапанный, 6) смешанный [2].

Псевдокоронарный синдром характеризуется появлением острых рецидивирующих болей в груди, обычно в течение 1–4 недель после перенесенной респираторной или кишечной инфекции, в отсутствие ангиографических доказательств поражения коронарных артерий. На электрокардиограмме (ЭКГ) наблюдается изменение интервала ST: депрессия или элевация либо инверсия зубца Т; дисфункция левого и/или правого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); повышение уровня тропонинов (Т или I), сходное с таковыми при инфаркте миокарда, но в отличие от которого сохраняющееся недели или месяцы. Возможно развитие или декомпенсация сердечной недостаточности в отсутствие ишемической болезни сердца или других ее причин. На ЭхоКГ выявляют нарушения систолической функции левого и/или правого желудочка с возможным утолщением их стенок или дилатацией. На ЭКГ определяются неспецифические изменения (различные варианты блокад, желудочковая тахикардия с возможным переходом в фибрилляцию и асистолию, фиб-

риляция предсердий, расширение комплекса QRS, патологический зубец Q, низкий вольтаж ЭКГ, экстрасистолия и суправентрикулярная тахикардия). Вновь появившиеся, необъяснимые другими причинами структурные и функциональные изменения левого желудочка (ЛЖ) и/или правого желудочка (ПЖ), в том числе случайные находки у бессимптомных пациентов, следует рассматривать как диагностический признак миокардита.

Диагностический алгоритм при подозрении на миокардит включает запись ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ, магниторезонансную томографию (МРТ), лабораторные исследования (тропонины, СОЭ, С-реактивный белок, по возможности — специфичные для миокарда аутоантитела). Верификация миокардита в рутинной клинической практике затруднена: золотой стандарт — эндомикардиальная биопсия используется крайне редко как из-за технических сложностей, так и по этическим соображениям. Поэтому сегодня основным методом диагностики и верификации миокардита является МРТ с контрастным усилением гадолинием — надежный метод визуализации ткани сердца, который позволяет получить точную информацию об анатомических и морфологических особенностях сердца и дифференцировать ишемические и неишемические изменения миокарда. Оценка изменений на МРТ проводится в соответствии с «Lake Louise Criteria» [12]. Путем оценки интенсивности сигнала при T2-взвешенном картировании, раннем накоплении гадолиния (early gadolinium enhancement) и позднем накоплении гадолиния (late gadolinium enhancement) в магнитно-резонансных (МР) изображениях удается получить 3 наиболее важные характеристики ткани миокарда — отек, гиперемия и некроз (или рубец).

Цель работы

Описание сложного в диагностическом плане клинического случая миокардита, протекавшего в форме псевдокоронарного синдрома.

Случай из клинической практики

Пациент А., мужчина, 1986 г.р., обратился в приемное отделение учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» (ГОККИЦ) 01.05.2018 г. в 2ч 10 мин с жалобами на сжимающую боль в груди, иррадиирующую в левую руку, левую половину нижней челюсти, не

связанную с физической нагрузкой, на сердцебиение, слабость, чувство нехватки воздуха. В течение последних 3 дней пациента беспокоили периодические приступы сердцебиения, слабость. Накануне вечером 30.04.2018 г. впервые появилась не связанная с физической нагрузкой давящая тупая боль в груди длительностью до получаса, которая никуда не иррадировала и впоследствии несколько уменьшилась. Ночью болевой синдром возобновился, в связи с чем пациент сразу же обратился за медицинской помощью. По словам пациента, самостоятельно лекарственных препаратов он не принимал, до появления первых симптомов считал себя здоровым человеком.

При осмотре состояние пациента относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, чистые, периферических отеков нет. Видимые слизистые без изменений. Температура тела — 36,8 °С. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания — 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 84 в минуту. Артериальное давление — 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Общий анализ крови от 01.05.2018 г.: гемоглобин — 145 г/л, эритроциты — $4,86 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $204 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $9,0 \times 10^9/л$, эозинофилы — 1 %, сегментоядерные нейтрофилы — 62 %, лимфоциты — 27 %, моноциты — 9%, СОЭ — 35 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 01.05.2018 г.: общий белок — 73,4 г/л, мочевины — 5,6 ммоль/л, креатинин — 92,3 мкмоль/л, общий холестерин — 5,13 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,06 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 3,33 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 3,8, триглицериды — 1,6 ммоль/л, общий билирубин — 9,4 мкмоль/л, глюкоза крови — 5,6 ммоль/л, АсАТ — 119,6 Ед/л, АлАТ — 46,8 Ед/л, калий — 4,5 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л, тропонин I — 8,0 мкг/л, КФК-МВ — 123,5 Ед/л.

Общий анализ мочи от 01.05.2018 г.: без патологии.

Коагулограмма от 01.05.2018 г.: без патологии.

ЭКГ от 01.05.2018 г. (рисунок 1). Ритм синусовый. Частота сердечных сокращений — 70 ударов в минуту. Субэпикардальные изменения в заднедиафрагмальной, верхушечной, боковой области левого желудочка.

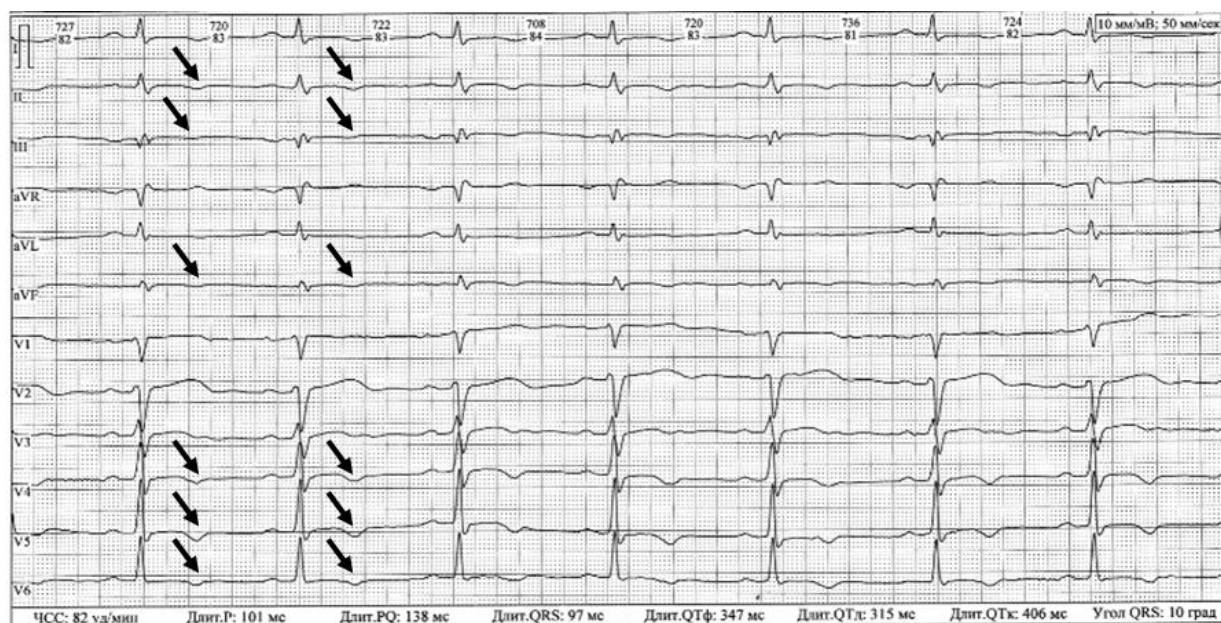


Рисунок 1 — ЭКГ пациента А. при поступлении.
Стрелками указаны патологические изменения — отрицательные зубцы Т

ЭхоКГ от 01.05.2018 г. Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Камеры сердца не расширены. Фракция выброса — 61 %. Клапанный аппарат без видимых изменений. Незначительная регургитация на митральном клапане, трикуспидальном клапане. Акинез базального нижне-перегородочного, базального нижнего сегментов.

На основании жалоб пациента, анамнеза, данных объективного осмотра, с учетом изменений на ЭКГ, повышения уровня сердечных маркеров, обнаружения зон гипокинеза на ЭхоКГ пациенту был выставлен диагноз ИБС: субэндокардиальный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка от 30.04.2018 г.

В соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии [13] пациент получил: аспирин — 500 мг, клопидогрель — 300 мг, аторвастатин — 40 мг, метопролол — 25 мг внутрь; нитроглицерин — 0,5 мг под язык, гепарин — 4000 ЕД внутривенно болюсно. В связи с наличием критериев высокого риска — диагностически значимым повышением кардиомаркеров (тропонина I и КФК-МВ) и рецидивирующими болями за грудиной пациент направлен на чрескожное коронарное вмешательство.

Коронароангиография от 01.05.2018 г. Левая коронарная артерия: ствол-бифуркация. Передняя межжелудочковая ветвь: без особенностей. Огибающая ветвь: без особенностей. Правая коронарная артерия: без особенностей.

Таким образом, первоначальная диагностическая гипотеза о наличии у пациента острого инфаркта миокарда по результатам коронароангиографии не подтвердилась: стенозирующего поражения коронарных артерий не выявлено.

Наличие у пациента выраженного рецидивирующего болевого синдрома, локальных акинезов по данным ЭхоКГ, повышение уровня кардиоспецифических маркеров послужили основанием для направления пациента на лечение в кардиологическое отделение с последующим переводом в отделение медицинской реабилитации ГОККЦ (в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения инфаркта миокарда), где пациент находился в период с 02.05.2018 г. по 25.05.2018 г.

Вместе с тем динамическое наблюдение за пациентом не позволяло объяснить некоторые особенности течения заболевания. Так, характерные для субэндокардиального инфаркта изменения на ЭКГ и ЭхоКГ не соответствовали состоянию коронарных артерий. Во время проведения коронароангиографии не было выявлено признаков ангиоспазма, который мог бы явиться причиной развития инфаркта миокарда. Динамика кардиоспецифических маркеров была нетипичной для инфаркта миокарда.

02.05.2018 г. КФК-МВ — 118 Ед/л.
 04.05.2018 г. КФК-МВ — 107 Ед/л.
 07.05.2018 г. тропонин I — 3,8 мкг/л, КФК-МВ — 95 Ед/л.

При дополнительном расспросе пациента выяснилось, что за несколько дней до госпитализации имели место симптомы острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): боль в горле, повышение температуры тела до 38,4 °С, за медицинской помощью не обращался, а при первичном осмотре врачом-кардиологом не считал нужным рассказать об этом. Учитывая наличие признаков ОРВИ с подъемом температуры тела до высоких цифр за несколько дней до госпитализации, ускоренное СОЭ в общем анализе крови при поступлении в стационар, было высказано предположение о миокардите.

Для уточнения диагноза 05.06.2018 г. в РНПЦ «Кардиология» пациенту было выполнено МРТ сердца (рисунки 2, 3).

МРТ сердца от 05.06.2018 г.: 1) при релаксометрии определяется повышение времени релаксации в миокарде нижнебокового сегмента ЛЖ (признаки отёка миокарда); 2) в отсроченную фазу сканирования определяются зоны субэпикардального накопления контрастного вещества (зоны фиброза) в нижнем, боковом, высоко-боковом сегментах миокарда ЛЖ. Заключение: МР-критерии миокардита.

08.06.2018 г. выставлен окончательный диагноз: «Подострый миокардит средней степени тяжести, неуточненной этиологии. N1».

Откорректировано лечение. Назначен медрол — 16 мг утром в течение 2 недель со снижением дозы по 4 мг в неделю до полной отмены препарата.

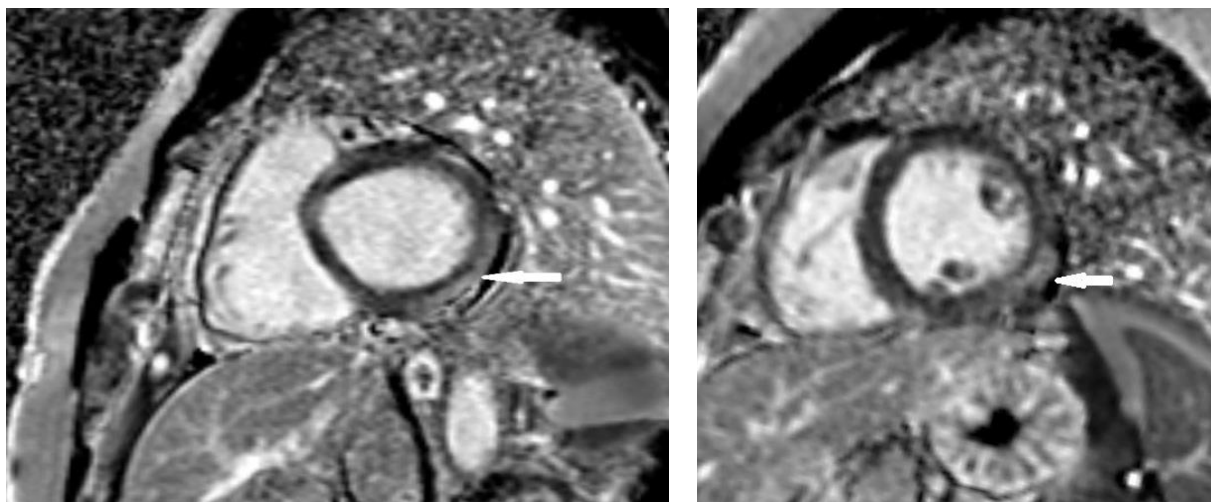


Рисунок 2 — МР-томограммы сердца с внутривенным контрастированием гадолинием. Стрелками указаны субэпикардальные участки отсроченного контрастирования в нижней и боковой стенках ЛЖ



Рисунок 3 — Т2-взвешенная последовательность. Стрелкой указан участок повышенной интенсивности сигнала в нижней стенке на фоне нормального, неповрежденного миокарда

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует сложности дифференциальной диагностики между миокардитом и инфарктом миокарда. Для псевдокоронарного варианта миокардита в большинстве случаев характерен более длительный болевой синдром, чем при остром инфаркте миокарда. Боли не связаны с физической или психоэмоциональной нагрузкой и не купируются приемом нитроглицерина. Однако используемая при оказании помощи пациентам с острым коронарным синдромом вместе с нитроглицерином ацетилсалициловая кислота в случае миокардита может уменьшать активность воспалительного процесса, на фоне чего уменьшается болевой синдром, что мы наблюдали в описанном клиническом случае. Гиперферментемия при миокардитах, как правило, сохраняется более длительное время, по сравнению с острым инфарктом миокарда. Лейкоцитоз и ускоренное СОЭ в общем анализе крови являются маркерами воспалительного процесса, но не могут иметь ключевого значения при диагностике миокардита из-за их низкой специфичности. Важным дифференциально-диагностическим признаком при миокардите является связь возникновения заболевания с перенесенной инфекцией, аллергией и токсическим воздействием. Проблема дифференциальной диагностики между острым инфарктом миокарда и миокардитом усугубляется необходимостью выполнения протокола оказания помощи пациентам с острым коронарным синдромом (при схожести клинико-лабораторных данных между инфарктом и миокардитом) в кратчайшие сроки. В такой ситуации следует в первую очередь исключить острую коронарную патологию с использованием коронароангиографии. Для миокардита у пациентов без ишемической болезни сердца не характерно наличие изменений коронарных артерий. При отсутствии патологии коронарных артерий впоследствии можно выполнить МРТ сердца с контрастным усилением для верификации миокардита (при условии стабильного течения заболевания).

Мы считаем, что важна настороженность врача в отношении миокардита, о котором следует думать при выявлении у пациента клинических, лабораторных, инструментальных признаков, «не укладывающихся» или противоречащих картине инфаркта миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1388-98.
2. Диагностика и лечение миокардитов [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению миокардитов 2019. [дата обращения: 06.11.2020]. Режим доступа: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/2019_rus.pdf
3. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с миокардитами. Национальные рекомендации. Минск, РБ; 2016. 44 с.
4. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med. J. Aust.* 2004;180:110-12.
5. Cooper LT, Jr., Kereny A, Sliwaz K, Matsumori A, Mensah GA. The Global Burden of Myocarditis Part 1: A Systematic Literature Review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010. *Study Global Heart.* 2014 March;9(1):121-29.
6. Lynge TH, Nielsen TS, Winkel BG, Tfelt-Hansen J, Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Forensic Sciences Research.* 2019;4(3):247-56.
7. Carniel E, Sinagra G, Bussani R, Lenarda A, Pina-monti B, Lardieri G, Silvestri F. Fatal myocarditis: morphologic and clinical features. *Ital Heart J.* 2004 Sep;5(9):702-706.
8. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non ischaemic causes of sudden cardiac death: a UK experience. *Heart.* 2005;92:316-20.
9. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med. J. Aust.* 2004;180:110-12.
10. Ратманова АВ, Талапов СВ, Поротикова ЕВ, Ситников МА, Ситников АА. Миокардиты: обзор современной зарубежной литературы. *Дальневосточный Медицинский Журнал.* 2018;3:94-99.
11. Благова ОВ, Недоступ АВ. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). *Российский Кардиологический Журнал.* 2014;5(109):13-22.
12. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Dec 18;72(24):3158-76.
13. Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения [Электронный ресурс]: приложение к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.06. 2017 г. №59. [Дата обращения 09.11.2020]. Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf

REFERENCES

1. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1388-98.
2. Diagnostics and treatment of myocarditis [Electronic resource]. Clinical recommendations of the Eurasian Association of cardiologists for the diagnosis and treatment of myocarditis 2019. [date of request:06.11.2020]. Mode of access: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/2019_rus.pdf (in Russ.)
3. Diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with myocarditis. National recommendations. Minsk, Belarus; 2016. 44 p. (in Russ.)
4. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med. J. Aust.* 2004;180:110-12.
5. Listie T, Cooper Jr, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The Global Burden of Myocarditis. Part 1: A Systematic Literature Review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010. *Study Global Heart.* 2014 March; 9(1):121-29.
6. Lynge TH, Nielsen TS, Winkel BG, Tfelt-Hansen J, Banner J. Sudden cardiac death caused by myo-

- carditis in persons aged 1–49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Forensic Sciences Research*. 2019;4(3):247–56.
7. Carniel E, Sinagra G, Bussani R, Lenarda A, Pina-monti B, Lardieri G, Silvestri F. Fatal myocarditis: morphologic and clinical features. *Ital Heart J*. 2004 Sep;5(9):702–706.
 8. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non ischaemic causes of sudden cardiac death: a UK experience. *Heart*. 2005; 92:316–20.
 9. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med. J. Aust*. 2004;180:110–12.
 10. Ratmanova AV, Talapov SV, Porotikova EV, Sitnikov MA, Sitnikov A. Myocarditis: a review of modern foreign literature. *Far Eastern medical journal*. 2018;3:94–99. (in Russ.)
 11. Blagova OV, Nedostup AV. Modern masks of myocarditis (from clinical syndromes to diagnosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2014;5(109):13–22.
 12. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 18;72(24):3158–76.
 13. Klinicheskij protokol diagnostiki i lechenija zaboolevanij sistemy krovoobrashhenija [Elektronnyj resurs]: prilozhenie k postanovleniju Ministerstva zdrazvoohranenija Respubliki Belarus' ot 06.06. 2017 g. №59. [Data obrashhenija 09.11.2020]. Rezhim dostupa: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf (in Russ.)

Поступила 10.11.2020

Received 10.11.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Тишков Сергей Петрович — ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: Kvb2@tut.by; <https://orcid.org/0000-0002-1380-8311>

Доценко Эдуард Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-5252-340X>

Платошкин Эрик Николаевич — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>

Ребеко Екатерина Сергеевна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма, ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; <https://orcid.org/0000-0002-8131-0849>

Тирещенко Елена Геннадьевна — заведующая отделением медицинской реабилитации после реконструктивных операций на сердце и сосудах, У «Гомельский областной клинический кардиологический центр»; <https://orcid.org/0000-0003-2322-9257>

Сазонов Сергей Николаевич — врач-кардиолог кабинета программирования и проверки ЭКС, У «Гомельский областной клинический кардиологический центр»; <https://orcid.org/0000-0001-9412-1038>

Никулина Наталья Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-7129-0450>

Русак Татьяна Васильевна — врач-рентгенолог кабинета рентгеновской компьютерной диагностики рентгеновского отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Затолока Наталья Васильевна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики, ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Автор, ответственный за переписку:

Тишков Сергей Петрович — e-mail: Kvb2@tut.by

Information about authors:

Sergey P. Tishkov — Assistant Lecturer at the Department of Internal Medicine No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; e-mail: Kvb2@tut.by; <https://orcid.org/0000-0002-1380-8311>

Eduard A. Dotsenko — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, EI «Belarusian State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0001-5252-340X>

Erik N. Platoshkin — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of the Department of Internal diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>

Ekaterina S. Rebeko — Candidate of Medical Science, Senior Researcher at the Laboratory of Rhythm Disorders, SI «Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»; <https://orcid.org/0000-0002-8131-0849>

Elena G. Tireshchenko — Head of the Department of Rehabilitation of Patients after Reconstructive Operations on the Heart and Vessels, I «Gomel Regional Clinical Cardiology Center»; <https://orcid.org/0000-0003-2322-9257>

Sergey N. Sazonov — Cardiologist at the Programming and Verification Room of the ECS, I «Gomel Regional Clinical Cardiology Center»; <https://orcid.org/0000-0001-9412-1038>

Natalia A. Nikulina — Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-7129-0450>

Tatyana V. Rusak — radiologist at the X-ray Computer Diagnostics room of the X-ray Department, SI «Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»

Natalia V. Zatoloka — Candidate of Medical Science, ultrasound diagnostician, SI «Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»

Corresponding author:

Sergey P. Tishkov — e-mail: Kvb2@tut.by

Применение аутологичных аспиратов красного костного мозга для стимуляции раневого заживления

© С. Д. Федянин

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать метод лечения хронических ран, который основан на использовании аутологичных аспиратов красного костного мозга.

Материал и методы. Проведено рандомизированное исследование 2-й фазы раневого заживления у 72 пациентов с хроническими ранами. Для оценки динамики раневого процесса использовались стандартные методы.

Результаты. Скорость заживления ран в основной группе составила $Me\ 6,0$ (LQ 5,0; UQ 35,0) % в день, а в контрольной группе — $3,0$ (LQ 3,0; UQ 28,0) % в день и в 2 раза была достоверно выше при применении аутологичных аспиратов красного костного мозга ($p = 0,00036$). Длительность фазы формирования и созревания грануляционной ткани в основной группе составила $Me\ 5,0$ (LQ 3,0; UQ 7,0) дней, а в контрольной — $Me\ 12,0$ (LQ 9,0; UQ 15,0) ($p < 0,00001$).

Заключение. Разработанный метод стимуляции раневого заживления характеризуется технической простотой, удобством, дешевизной. Его применение позволяет высокодостоверно сократить длительность 2-й фазы раневого процесса на 7 дней и увеличивает скорость заживления раневых дефектов в 2 раза.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, красный костный мозг, хроническая рана.

Вклад автора: Федянин С.Д.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование выполнено в рамках проекта «Разработать метод стимуляции раневого заживления» Государственной программы научных исследований № ГР 20200229 от 24 февраля 2020 года.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Федянин С.Д. Применение аутологичных аспиратов красного костного мозга для стимуляции раневого заживления. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;4:135–140.

Using autologous red bone marrow aspirates for acceleration of wound healing

© Siarhei D. Fedzianin

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

ABSTRACT

Objectives: to develop a method for management of chronic wounds based on the use of autologous red bone marrow aspirates.

Material and methods. A randomized study of the second phase of the wound healing process was conducted in 72 patients with chronic wounds. The standard methods were used to assess the dynamics of the wound healing process.

Results. The rate of the wound healing process in the main group was $Me\ 6.0$ (LQ 5.0; UQ 35.0) % per day, and in the control group — 3.0 (LQ 3.0; UQ 28.0) % per day, which was authentically twice as high in the use of autologous red bone marrow aspirates ($p = 0.00036$). The duration of the phase of granulation tissue formation and maturation in the main group was $Me\ 5.0$ (LQ 3.0; UQ 7.0) days, and in the control group — $Me\ 12.0$ (LQ 9.0; UQ 15.0) ($p < 0.00001$).

Conclusion. The developed method of wound healing acceleration is characterized by its technical simplicity, convenience and cheapness. Its use makes it possible with high fidelity to reduce the duration of the second phase of the wound healing process by 7 days and leads to a two-fold increase in the healing rate of wound defects.

Key words: surgical infection, red bone marrow, chronic wound.

Author contributions: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was carried out as part of the project «Developing a method for acceleration of wound healing» of the State Program of Scientific Research (State registration № 2020022 of 24.02.2020).

FOR CITATION:

Fedzianin SD. Using autologous red bone marrow aspirates for acceleration of wound healing. *Health and ecology Issues*. 2020;4:135–140. (in Russ.)

Введение

Несмотря на значительный прогресс в лечении ран и раневой инфекции на современном этапе, проблема оказания помощи пациентам с хирургическими инфекциями является весьма актуальной и требует существенных финансовых расходов системы здравоохранения [1, 2, 3].

Одной из самых сложных задач является лечение хронических ран. При наличии большого количества разнообразных методов воздействия на раневой процесс их эффективность на сегодняшний день практически исчерпана. Необходима разработка и включение в протоколы оказания медицинской помощи кардинально новых, инновационных методик стимуляции раневого заживления для повышения качества оказания медицинской помощи [4].

Широкое применение для стимуляции раневого заживления в настоящее время получили концентраты из тромбоцитов. Их стимулирующий эффект прежде всего связан с наличием факторов роста тромбоцитов. Используются обогащенная тромбоцитами плазма, обогащенный тромбоцитами фибриновый матрикс, комбинированный тромбоцитарно-фибриновый комплекс с фрагментами аутологичной кожи. Однако для получения клинически значимого регенераторного эффекта необходимо многократное введение концентрата [5, 6].

Для стимуляции раневого заживления применяются культуры фибробластов. Выполняется хирургическая обработка раневого дефекта и на поверхность раны наносятся культивированные фибробластные клетки. Затем раневой дефект закрывается расщепленным кожным лоскутом [7].

Кроме того, мощный стимулирующий эффект оказывают аутологичные мезенхимальные клетки. Они обычно выделяются из подкожной жировой основы, выращиваются в клеточном инкубаторе, выполняется пассаж для наращивания их массы. Затем выращенная культура на носителе наносится на рану в фазу формирования и созревания грануляционной ткани [8].

Однако широкое применение цитологических технологий ограничивается их высокой стоимостью, потребностью в наличии обученного персонала, специального оборудования, расходных материалов [9].

Инновационным направлением является применение аутогенных субстратов с содержанием различных видов прогениторных клеток, которые обладают значительным потенциалом для стимуляции регенерации. Они содержатся в красном костном мозге. Аутомиелоаспирааты в своем составе содержат стволовые клетки, которые обладают высоким иммунорегуляторным, гемопозитическим эффектами, способностью дифференцироваться в различные клетки. При их использовании отмечается стимуляция регенераторных процессов в тканях организма [10].

Аутологичные аспираты красного костного мозга (ААККМ) нашли достаточно широкое применение в ангиохирургии для осуществления не прямых реваскуляризацій нижних конечностей у пациентов с окклюзионными поражениями артерий. Получен положительный эффект при использовании ААККМ для лечения хронической ишемии. Ишемия купировалась, раны заживали, сохранилось 90 % нижних конечностей [10, 11].

Среди литературных источников имеются единичные публикации по лечению хронических ран ААККМ. ААККМ забирается при пункции тазовых костей [9, 12]. Причем только в одной работе приводились данные об изучении изолированного применения ААККМ, однако объем выборки был небольшим [13]. Совершенно неизученным остается вопрос стимуляции раневого заживления ААККМ у пациентов с хроническими ранами.

Таким образом, существует необходимость в продолжении изучения влияния ААККМ на раневое заживление.

Цель исследования

Разработать метод лечения хронических ран, который основан на использова-

нии аутологичных аспиратов красного костного мозга.

Материал и методы

Исследование было одобрено комиссией по этике Витебской городской центральной клинической больницы (протокол № 1 от 21 января 2014 года).

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 лет, хроническая рана 2-4-го уровня поражений по классификации Ahrenholz D.H. (1991), компенсация соматической патологии, наличие информированного согласия. Хронической считалась рана, не заживающая в течение периода, который является нормальным для ран подобного типа или локализации [14].

Критерии исключения из исследования: возраст меньше 18 лет, беременность, 1-й уровень поражения по классификации Ahrenholz D.H. (1991), наличие инфекции костей и суставов, ожоговые раны, онкологические заболевания, декомпенсация соматической патологии, отсутствие информированного согласия.

Дизайн исследования: простое проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование на двух параллельных группах.

Иглой для стерноцентеза И.А. Кассирского пунктировали грудину и осуществляли забор красного костного мозга. ААККМ вводили паравульнарно и наносили на поверхность дефекта. Методику применяли однократно при нарушении регенераторных процессов в фазу формирования и созревания грануляционной ткани.

Критериями нарушения регенерации являлись: отсутствие динамики раневого заживления, выражающееся в замедлении формирования и созревания грануляций, воспалительно-регенераторный или регенераторно-воспалительный типы цитологической картины в мазках-отпечатках из раневых дефектов.

Проведено рандомизированное исследование 2-й фазы раневого процесса у 72 пациентов с хроническими ранами, которые находились на госпитализации в клинике госпитальной хирургии Витебского государственного медицинского университета в период с 2015 по 2020 гг.

Основную группу составили 37 пациентов (20 женщин (54,05 %) и 17 мужчин (45,95 %)) с хроническими ранами. У данных пациентов применялись ААККМ. Средний возраст пациентов — $63,76 \pm 2,6$ года, площадь раневых дефектов — $88,67 \pm 8,04$ см².

Средний объем вводимого аутомиелоасpirата составил $34,46 \pm 3,23$ мл. Хронизация раневого процесса проходила на фоне сахарного диабета у 17 (45,95 %) пациентов и облитерирующего атеросклероза нижних конечностей — у 7 (18,92 %).

Контрольную группу составили 35 пациентов (18 женщин (51,43 %) и 17 мужчин (48,57 %)) с хроническими ранами. Пациенты получали традиционное лечение. Средний возраст пациентов — $64,9 \pm 2,5$ года, площадь раневых дефектов — $85,68 \pm 10,07$ см². Хронизация раневого процесса проходила на фоне сахарного диабета у 18 (51,43 %) пациентов и облитерирующего атеросклероза нижних конечностей — у 5 (14,29 %).

У обследованных пациентов гнойные раны возникли после хирургической обработки абсцессов и флегмон, после травм, вследствие инфекции области хирургического вмешательства.

Основную часть обследованных пациентов составили лица, у которых гнойные раны возникли после хирургической обработки абсцессов и флегмон: 36 человек (50 %), в основной группе — 13 пациентов (18,06 %), в контрольной группе — 23 (31,94 %).

У 19 (26,39 %) пациентов выявлены инфекции области хирургического вмешательства: у 12 пациентов основной группы (16,67 %) и у 7 (9,72 %) — контрольной. В подавляющем большинстве случаев инфекция развилась после ампутаций сегментов нижних конечностей: 11 случаев (15,28 %) в основной группе (7 (9,72 %) — после ампутации бедра, 1 (1,39 %) — после ампутации голени, 3 (4,17 %) — после ампутации пальцев стопы) и 7 случаев (9,72 %) в контрольной группе (после ампутации бедра — 3 (4,17 %), после ампутации голени — 4 (5,56 %)). По глубине распространения все инфекции области хирургического вмешательства были глубокие с вовлечением фасций и мышц.

Раны травматического генеза встречались после бытовой травмы в 17 (23,61 %) случаях: 12 (16,67 %) в основной группе, 5 (6,94 %) в контрольной.

У пациентов выявлена разнообразная локализация гнойных ран (таблица 1).

Раны нижних конечностей встречались чаще других локализаций: 78,38 % у пациентов основной группы, 54,29 % у пациентов контрольной группы.

Раны нижних конечностей на фоне сахарного диабета выявлены у 15 (40,5 %) пациентов основной группы и у 9 (25,71 %) пациентов — контрольной. У всех пациентов выявлена ХАН 3-4-й стадии.

Таблица 1 — Локализация гнойных ран

Локализация	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
Шея	—	—	1	2,86
Верхняя конечность	3	8,11	2	5,71
Передняя брюшная стенка	—	—	5	14,29
Ягодичная область	3	8,11	8	22,86
Бедро	8	21,62	8	22,86
Голень	13	35,14	8	22,86
Стопа	8	21,62	3	8,57
Крестцовая область	2	5,41	—	—
Всего	37	100	35	100

У 7 (18,92 %) пациентов основной группы и у 5 (14,29 %) контрольной с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей выявлена ХАН 3–4-й стадии.

Основная и контрольная группы были сопоставимы.

Для определения площади раны проецировали на рану с помощью света квадратную сетку с известной площадью квадрата и подсчитывали световые квадраты.

Для подсчета скорости раневого заживления применяли формулу А.Н. Поповой.

Мазки-отпечатки окрашивали по Романовскому-Гимзе и изучали цитологическую картину под световым микроскопом.

Статистическую обработку выполняли с применением программ «Statistica», 10.0 и Microsoft Office Excel, 2016. Для оценки равномерности распределения использовался расчет показателя Шапиро-Уилка.

Результаты выражали: в процентах (%) — n (%), как средний арифметический показатель $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а также как медиана с нижним и верхним квартилями — Me (LQ; UQ). Для оценки достоверности различий использовался показатель U Манна-Уитни. Для сравнения по качественному признаку применяли χ^2 Пирсона. За критерий достоверности принималась величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Скорость заживления ран в основной группе составила Me 6,0 (LQ 5,0; UQ 35,0) % в день, а в контрольной группе — 3,0 (LQ 3,0; UQ 28,0) % в день и в 2 раза была достоверно выше при применении ААККМ ($p = 0,00036$).

У пациентов основной группы до введения ААККМ в мазках-отпечатках из ран преобладал воспалительно-регенераторный тип цитограммы — 34 (91,89 %). Регенераторно-воспалительный тип выявлен в 3 (8,11 %) случаях. В контрольной группе в начале 2-й фазы раневого процесса преобладал воспа-

лительно-регенераторный тип цитограммы — 31 (88,57 %). Регенераторно-воспалительный тип выявлен в 4 (11,43 %) случаях.

При введении ААККМ стимулирующий эффект выражался цитологически полным переходом к регенераторному типу цитограммы. Так, на момент выполнения пластического закрытия у 37 (100 %) пациентов в основной группе выявлен регенераторный тип цитологической картины, а в контрольной группе — у 30 пациентов (85,71 %). У 5 (14,29 %) пациентов группы контроля определен регенераторно-воспалительный тип ($\chi^2 = 5,68$; $p = 0,0018$).

Длительность 2-й фазы раневого процесса в основной группе была Me 5,0 (LQ 3,0; UQ 7,0) дней, а в контрольной — Me 12,0 (LQ 9,0; UQ 15,0) ($p < 0,00001$).

Наши исследования показали, что наряду с тазовыми костями грудина может являться альтернативным источником красного костного мозга. Объем полученного при стеральной пункции ААККМ варьировал от 10 до 140 мл. Для стимуляции раневого заживления в среднем забиралось $35,83 \pm 3,13$ мл ААККМ.

При выполнении стеральной пункции осложнений не было. При введении ААККМ в мягкие ткани осложнений не было.

Стоимость расходных материалов и лекарственных средств для однократного применения методики составляет примерно 5,5 белорусских рублей.

Заключение

1. Разработанный метод стимуляции раневого заживления, основанный на применении ААККМ, характеризуется технической простотой, удобством, дешевизной.

2. Применение ААККМ для стимуляции раневого заживления сокращает длительность 2-й фазы раневого процесса на 7 дней и увеличивает скорость заживления раневых дефектов в 2 раза.

3. Грудина содержит достаточное количество красного костного мозга, необходимо для стимуляции раневого заживления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд БР, ред. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Москва, РФ: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2017. 408 с.
2. Гельфанд БР и др., ред. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. Москва, РФ: Изд-во МАИ; 2015. 109 с.
3. Яковлев СВ, Сидоренко СВ, Рафальский ВВ, Спичак ТВ, ред. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Москва, РФ: Изд-во «Пре100 Принт»; 2016. 144 с.
4. Дрюк НФ, Киримов ВИ. Реваскуляризирующие операции при облитерирующем поражении артерий голени и стопы у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей. *Клінічна Хірургія*. 2007;(5/6):48-49.
5. Богдан ВГ, Толстов ДА. Клиническая эффективность аутодермопластики с использованием обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при пластическом закрытии трофических язв венозной этиологии больших размеров. *Военная Медицина*. 2015;(2):65-69. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/6488>
6. Троянов АА, Арабей АА, Неверов ПС. Разработка метода получения геля плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, для лечения длительно незаживающих ран при сахарном диабете. *Военная Медицина*. 2018;2(47):121-24.
7. Федоров ВД, Саркисов ДС, Туманов ВП, Глущенко ЕВ. Применение культивированных фибробластов при ожогах кожи. *Врач*. 1993;(11):26-28.
8. Третьяк СВ, Баранов ЕВ, Волотовский ИД, Лобанок ЕС, Василевич ИБ. Метод лечения с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани у пациентов с трофическими язвами: инструкция по применению. Минск, РБ. 2011;(093-0911).
9. Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. *Arch. Dermatol*. 2003;139(4):510-16.
10. Дрюк НФ, Киримов ВИ, Барна ИЕ, Дмитренко ИП, Шкуропат ВН. Применение аутологичных аспиратов, а также мультипотентных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в сосудистой хирургии. *Клінічна Хірургія*. 2012;(12):24-29.
11. Грин ВК, Штутин АА, Попандопуло АГ, Басацкий АВ, Варшавер ПЛ. Аутоотрансплантация стромальных стволовых клеток в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. *Вестник Неотложной и Восстановительной Медицины*. 2010;4(11):512-13.
12. Chittoria RK, Nandhagopal V, Mohapatra DP, Thiruvoth FM, Sivakumar DK, Asokan A. Autologous bone marrow aspirate therapy in wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016;5(3):102-105. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0612>
13. Gopal Ji Gupta, Kanchan Karki, Pradeep Jain, Ajit Kumar Saxena. Autologous bone marrow aspirate therapy for skin tissue engineering and tissue regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*.

2017;6(4):135-42.

<https://doi.org/10.1089/wound.2016.0704>

14. Бесчастнов ВВ, Павленко ИВ, Багрянцев МВ, Кичин ВВ, Перетягин ПВ, Орищенко АВ, Рябков МГ. Современные подходы к техническим аспектам свободной аутодермопластики. *Вестник Экспериментальной и Клинической Хирургии*. 2018;11(1):59-69. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2018-11-1-59-69>

REFERENCES

1. Gel'fand BR, red. Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Moskva, RF: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2017. 408 p. (In Russ.)
2. Gel'fand BR i dr, red. Khirurgicheskie infektsii kozi i myagkikh tkaney: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii. Moskva, RF: Izd-vo MAI; 2015. 109 p. (In Russ.)
3. Yakovlev SV, Sidorenko SV, Rafal'skiy VV, Spichak TV, red. Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobnnykh sredstv v ambulatornoy praktike: Evraziyskie klinicheskie rekomendatsii. Moskva, RF: Izd-vo «Pre100 Print»; 2016. 144 p. (in Russ.)
4. Дрюк НФ, Киримов ВИ. Реваскуляризирующие операции при облитерирующем поражении артерий голени и стопы у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей. *Клінічна Хірургія*. 2007;(5/6):48-49. (In Russ.)
5. Bogdan VG, Tolstov DA. Klinicheskaya effektivnost' autodermoplastiki s ispol'zovaniem obogashchennoj trombocitami autoplazmy pri plasticheskom zakrytii troficheskikh yavz v venoznoj etiologii bol'shikh razmerov. *Voennaya Medicina*. 2015;(2):65-69. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/6488>
6. Troyanov AA, Arabey AA, Neverov PS. Razrabotka metoda polucheniya gelya plazmy, obogashchennoj rastvorimymi faktorami trombocitov, dlya lecheniya dlitel'no nezazhivayushchih ran pri saharnom diabete. *Voennaya Medicina*. 2018;2(47):121-24. (In Russ.)
7. Fyodorov VD, Sarkisov DS, Tumanov VP, Glushchenko EV. Use of the cultivated fibroblasts at skin combustions. *Vrach*. 1993;(11):26-28. (In Russ.)
8. Tretyak SI, Baranov EV, Volotovskiy ID, Lobanok ES, Vasilevich IB. Metod lecheniya s ispol'zovaniem autologichnykh mezenhimal'nykh stvolovykh kletok iz zhirovoj tkani u pacientov s troficheskimi yazvami: instrukciya po primeneniyu. Minsk, RF; 2011;(093-0911). (In Russ.)
9. Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. *Arch. Dermatol*. 2003;139(4):510-16.
10. Dryuk NF, Kirimov VI, Barna IE, Dmitrenko IP, Shkuropat VN. Application of autologous aspirates as well as multipotent stromal cells of the bone marrow and adipose tissue in vascular surgery. *Klin Khirurgiia*. 2012;(12):24-29. (In Russ.)
11. Grin VK, Shtutin AA, Popandopulo AG., Basackij AV, Varshaver PL. Autotransplantatsiya stromal'nykh stvolovykh kletok v lechenii obliteriruyushchih zabolevanij arterij nizhnih konechnostej. *Vestn. Neotlozh. i Vosstanov. Mediciny*. 2010;4(11):512-13. (In Russ.)
12. Chittoria RK, Nandhagopal V, Mohapatra DP, Thiruvoth FM, Sivakumar DK, Asokan A. Autologous bone marrow aspirate therapy in wound healing. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2016;5(3):102-105. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0612>
13. Gopal Ji Gupta, Kanchan Karki, Pradeep Jain, Ajit Kumar Saxena. Autologous bone marrow aspirate therapy

- for skin tissue engineering and tissue regeneration. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2017;6(4):135-42. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0704>
14. Beschastnov VV, Pavlenko IV, Bagryancev MV, Kichin VV, Peretyagin PV, Orishchenko AV, Ryabkov MG. Sovremennye podhody k tekhnicheskim aspektam svobodnoj autodermaplastiki. *Vestnik Eksperimental'noj i Klinicheskoy Hirurgii*. 2018; 11(1):59-69. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2018-11-1-59-69>

Поступила 20.10.2020

Received 20.10.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Федянин Сергей Дмитриевич — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; e-mail: fedyanin-1977@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4771-4724>

Автор, ответственный за переписку:

Федянин Сергей Дмитриевич — e-mail: fedyanin-1977@mail.ru

Information about authors:

Siarhei D. Fedzianin — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Hospital Surgery of the EE «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»; e-mail: fedyanin-1977@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4771-4724>

Corresponding author:

Siarhei D. Fedzianin — e-mail: fedyanin-1977@mail.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Общие положения

1.1. 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.

1.2. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ.

1.3. Статья предоставляется на русском или английском языке.

1.4. 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.

1.5. 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.

1.6. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

2. Требование к оформлению рукописи

2.1. Название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, структурированный реферат, ключевые слова, конфликт интересов, источник финансирования, сведения об авторах, описание статьи для цитирования и адрес для корреспонденции должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. 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. Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

2.3. 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.

2.4. 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.

2.5. Объем оригинальной статьи, 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.

2.6. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа в **2-х экз.**

2.7. Электронная версия статьи должна быть создана при помощи текстового редактора Microsoft Word версии 97 и выше. Электронный документ должен иметь расширение .doc и иметь название, содержащее фамилию и инициалы автора и название статьи (например: Иванов АА Наименование статьи.doc). В случае предоставления электронной версии на диске надпись на диске также должна содержать фамилию и инициалы автора и название статьи.

2.8. Требуется следующее форматирование документа:

- ориентация листа: книжная;
 - формат: А4;
 - поля: верхнее — 2 см, нижнее — 2 см, левое — 3 см, правое — 1 см;
 - шрифт: Times New Roman;
 - размер шрифта для всей статьи, кроме таблиц: 14 пт;
 - размер шрифта для таблиц, сведений об аффилиации авторов: 12 пт;
 - междустрочный интервал: 1.5;
 - выравнивание: по ширине страницы;
 - абзацный отступ: 1,25 см (без использования клавиш «Tab» или «Пробел»);
- Не допускается:
- использование автоматических и ручных переносов;
 - автоматическая и ручная нумерация страниц;
 - использование в тексте разрывов страниц;
 - использование автоматических постраничных ссылок;
 - использование разреженного или уплотненного межбуквенного интервала.

3. Структура статьи.

Документ должен состоять из следующих частей:

3.1. Название статьи.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

3.2. Авторы.

Здесь указываются: инициалы и фамилии авторов; наименование учреждения, 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;

3.3. Резюме.

Реферат должен кратко (100–150 слов) обозначить проблему. Текст реферата должен состоять из следующих разделов:

- «Цель исследования»;
- «Материалы и методы»;
- «Результаты и обсуждение»;
- «Заключение»;

3.4. Ключевые слова.

Ключевые слова приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. Количество — не более 8.

3.5. Вклад авторов.

В данном разделе необходимо указывать доленое участие каждого автора в написании статьи, т. е. в каком из этапов создания статьи каждый из ее авторов принимал участие: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи, работа с научной литературой и др.

3.6. Конфликт интересов.

В статье следует указать на реальный или потенциальный конфликт интересов. Если конфликта интересов нет, то следует написать, что «автор заявляет об отсутствии конфликта интересов».

3.7. Источник финансирования.

В случае если проведение исследования и/или подготовка статьи имели финансовую поддержку, обязательно необходимо указать источник финансирования. Если финансовой поддержки не было, нужно указать на ее отсутствие.

3.8. Полное описание статьи для цитирования.

В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. (см в образце рукописи).

3.9. Полный текст статьи.

Печатается с обязательным выделением следующих разделов:

- «Введение» — приводится описание проблемы, краткий обзор литературы по данной тематике с указанием нерешенных ранее вопросов.
- «Цель работы/исследования» — в данном разделе должна быть сформулирована и обоснована цель работы.
- «Материалы и методы»
- «Результаты и обсуждение» — полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов и сопоставлены с соответствующими данными.
- «Заключение» — должно содержать четко сформулированные выводы.

3.10. «Литература/References». Пример оформления библиографии можно посмотреть [здесь](#).

3.10.1. 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.

3.10.2. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте.

Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]).

3.10.3. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20.

3.10.4. В статье не допускается использовать: ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации; ссылки на учебные издания; ссылки на словари, энциклопедии, другие справочники; ссылки на доклады, отчеты, записки, рапорты, протоколы.

3.10.5. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости в том случае, если они доступны и обнаруживаются поисковиками в Интернете.

3.10.6. Придерживаясь норм научной этики, процент самоцитирования не должен превышать 10–12 % (ссылки на публикации автора(ов) статьи и ссылки на статьи в журнале «Проблемы здоровья и экологии»).

3.10.7. Обязательными в статье являются ссылки на новейшие источники по данной тематике на зарубежных публикациях из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science и др.) с большим количеством цитирований.

3.10.8. Ссылки на журнальные статьи обязательно должны содержать DOI или URL.

3.10.9. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

3.10.10. Список литературы должен подаваться в двух вариантах: ЛИТЕРАТУРА и REFERENCES. В разделе ЛИТЕРАТУРА — список оформляется на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей).

3.10.11. В разделе — REFERENCES тот же список литературы оформляется в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы. Англоязычные источники указываются на языке оригинала. Русскоязычные источники представляются на латинице, т. е. в транслитерации.

3.10.12. Для транслитерации русскоязычных источников рекомендуется использовать сайт www.translit.ru, стандарт BSI с сохранением стилизованного оформления русскоязычного источника). В самом конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (In Russ.).

3.10.13. ФИО авторов, редакторов и т.д. указывается в транслитерации согласно ORCID.

3.10.14. В конце описания источника помещают DOI или URL. Образец оформления: <https://doi.org/10.1093/asj/sjv075> (Точка в конце не ставится. Гиперссылка прописывается текстом).

3.10.15. Название источников выделяются курсивом. Все слова в источнике пишутся с большой буквы, за исключением предлогов.

3.10.16. Описание отечественных журналов указывается полное, без сокращения, описание иностранных журналов — должно соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

3.10.17. При описании источников в транслитерации следует учитывать особенности: том «Т.», номер «№», страница «с.» — заменяем на «Vol.», «No.», «p.» соответственно; названия издательств транслитерируются, а не переводятся, например: «Nauka Publ.», «Vostochnaya literature Publ.

3.10.18. названия места издания должны указываться полностью: не «М.», а «Moscow»; не «SPb», а «St. Petersburg» и т. д.;

3.11. Сведения об авторах.

Для каждого автора обязательно указываются:

— фамилия, инициалы;

Важно: фамилию, инициалы автора на латинице приводят в соответствии с идентификатором ORCID.

— ученые степени, звания;

— должности;

— место работы (название учреждения, кафедры, отдела);

— e-mail;

— личный идентификатор 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.

3.12. Адрес для корреспонденции.

Указывается ФИО (полностью) и электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку.

4. Направление рукописи

4.1. Обязательно предоставление материалов в электронном виде с соблюдением вышеуказанных правил.

4.2. 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.

4.3. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

4.4. Обязательное наличие отчета (выписки) о проверке публикации на заимствование (антиплагиат).

5. Правила рецензирования и публикации.

5.1. 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.

5.2. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

5.3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

5.4. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

5.5. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

5.6. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.