

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Том 18, № 2, 2021

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

«Проблемы здоровья и экологии»
(«Problemy zdorov'â i êkologii») —
научно-практический
рецензируемый журнал.
Основан в 2004 году
Выходит 4 раза в год
№ 2 (68) апрель – июнь, 2021

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

Входит в Перечень научных из-
даний Республики Беларусь для
опубликования результатов диссерта-
ционных исследований
(приказ ВАК от 01.04.2014 № 94,
в редакции приказа ВАК 16.012.2021
№ 36).

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

Форма отправки статей
и правила для авторов
размещены на сайте:
<https://journal.gsmu.by>

Точка зрения авторов может не совпадать
с мнением редакции. Ответственность
за точность приведенных фактов, цитат,
собственных имен и прочих сведений, а
также за разглашение закрытой инфор-
мации несут авторы.

Адрес редакции:

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

Координатор Е.В. Гарельская
Секретарь В.П. Щербина
Технический редактор Н.В. Веремеенко
Редактор Т.А. Соколова
Редактор-библиограф С.Н. Стаховцова
Верстка, дизайн Ж.И. Цырыкова
Переводчик М.В. Петренко
Web-сайт С.П. Кокотов

Подписка:

Беларусь (РУП «Белпочта»)

00550 — для индивидуальных подписчиков
005502 — для организаций

Российская Федерация

ООО «Прессинформ»

электронный каталог высылается по запросу
e-mail: podpiska@ctr.spb.ru

ООО «Екатеринбург-ОПТ»

(филиал ГК «Урал-Пресс») —
подписной индекс — 012744

подписку можно оформить через интернет-
магазин

Украина (ГП «Пресса»)

подписной индекс — 00550.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Игорь Олегович Стома, д.м.н., доцент, Гомель

Заместитель главного редактора:

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

Почетный научный редактор:

А.Н. Лызинов, д.м.н., профессор, Гомель

Председатель редакционной коллегии:

Е.В. Воропаев, к.м.н., доцент, Гомель

Ответственный секретарь:

В.А. Подоляко, к.м.н., доцент, Гомель

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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.В. Берещенко, к.м.н., доцент, (Гомель); В.Н. Бортоновский, к.м.н., доцент, (Гомель); И.В. Буйневич, к.м.н., доцент, (Гомель); И. Варью, MD, PhD, MPH, CHES (Будапешт, Венгрия); Ю.М. Ганин, д.м.н., профессор, (Минск); Н.В. Галниовская, д.м.н., профессор, (Гомель); Л.В. Дравица, к.м.н., доцент, (Гомель); З.А. Дундаров, д.м.н., профессор, (Гомель); В.Н. Жданович, к.м.н., доцент, (Гомель); А.И. Зарянкина, к.м.н., доцент, (Гомель); Т.Н. Захаренкова, к.м.н., доцент, (Гомель); А.А. Калинин, д.м.н., доцент, (Гомель); М.А. Капаан, к.м.н., (Гомель); И.А. Карпов, д.м.н., профессор, (Минск); Е.А. Красавцев, д.м.н., доцент, (Гомель); Б.К. Кузнецов, к.б.н., доцент, (Гомель); В.Я. Латышева, д.м.н., профессор, (Гомель); А.А. Лызинов, 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); И.В. Михайлов, к.м.н., доцент, (Гомель); Е.И. Михайлова, д.м.н., профессор, (Гомель); В.М. Мицура, д.м.н., доцент, (Гомель); Э.А. Надыров, к.м.н., доцент, (Гомель); И.В. Назаренко, к.м.н., (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); А.А. Пыко, к.м.н. (Стокгольм, Швеция); Д.Д. Редько, к.м.н., доцент, (Гомель); Д.П. Сааивончик, д.м.н., доцент, (Гомель); Н.И. Симченко, д.м.н., доцент, (Гомель); И.М. Сквиря, д.м.н., доцент, (Гомель); А.Г. Скуратов, к.м.н., доцент, (Гомель); Н.Ф. Сорока, д.м.н., профессор, (Минск); М.Н. Стародубцева, д.б.н., доцент, (Гомель); А.Н. Стожаров, д.б.н., профессор, (Минск); А.В. Сукало, академик НАН РБ, д.м.н., профессор, (Минск); Д.В. Тапальский, д.м.н., доцент, (Гомель); Т.С. Угольнич, к.м.н., доцент, (Гомель); Н.Н. Усова, к.м.н., доцент, (Гомель); В.А. Филонюк, к.м.н., доцент, (Минск); Ю.М. Чернякова, д.м.н., доцент, (Гомель); И.Д. Шляга, к.м.н., доцент, (Гомель)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ю.В. Белов, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); Е.А. Богдан (Минск, Беларусь); С.Б. Вольф, д.м.н., профессор (Гродно, Беларусь); А.В. Воробей, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); М.А. Герасименко, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); С.В. Жаворонок, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); Н. Комодо, MD, PhD, профессор (Флоренция, Италия); Е.Н. Кроткова, к.м.н., доцент (Гродно, Беларусь); Н.Н. Куденьчук (Гомель, Беларусь); В.А. Лазаренко, д.м.н., профессор (Курск, Россия); Н.К. Мышкин, академик НАН РБ, д.т.н., профессор (Гомель, Беларусь); С.С. Осочук, д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь); Д.А. Пиневич (Минск, Беларусь); В.А. Решетников, д.м.н., профессор (Москва, Россия); А.В. Рожко, д.м.н., доцент (Гомель, Беларусь); С.П. Рубникович, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); Д.Ю. Рузанов, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); Н.С. Сердюченко, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); В.А. Снежикский, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Гродно, Беларусь); Н. Такамура, MD, PhD, профессор (Нагасаки, Япония); И.А. Тарабан, д.м.н., профессор (Харьков, Украина); С.И. Третьяк, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор, (Минск, Беларусь); Г.Э. Улумбекова, д.м.н. (Москва, Россия); И.А. Чешик, к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь); С.А. Чижик, академик НАН РБ, д.т.н., профессор (Минск, Беларусь); А.Н. Чуканов, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); А.Т. Щастный, д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь); С. Ямасита, MD, PhD, профессор (Фукусима, Япония)

Ministry of Health
of the Republic of Belarus



HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Peer-reviewed scientific and practical journal

Vol. 18, No 2, 2021

Founder and Publisher

educational institution
«Gomel State Medical University»

«Health and Ecology Issues»

is a quarterly peer-reviewed
scientific and practical journal
Founded in 2004

№ 2 (68) April-June 2021

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

The journal is included in the List of
Journals for Publication of the Results of
Dissertation Research in the Republic of
Belarus (Order of the Higher Attestation
Commission of the Republic of Belarus
dated 01.04.2014 No.94, as revised
by the Order of the Higher Attestation
Commission dated 16.01.2021 No.36)

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

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

Authors' point of view may not coincide
with the opinion of the editorial board.
The responsibility for the accuracy of
facts, quotes, proper names and other
information, as well as for disclosure of
classified information is borne by authors.

Editorial office address:

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

Coordinator E.V. Garelskaya
Secretary V.P. Shcherbina
Technical editor N.V. Veremeyenko
Editor T.A. Sokolova
Editor-bibliographer S.N. Stakhovtsova
Layout, design Zh.I. Tsyrykova
Translation M.V. Petrenko
Web-site S.P. Kokotov

Subscription:

Belarus (RUE «Belpochta»)
00550 — individual index
005502 — for organizations

Russian Federation

LLC «Pressinform»
electronic catalogue is sent to subscribers
upon request, email: podpiska@crp.spb.ru

LLC «Yekaterinburg-OPT» (branch of the
Ural-Press Group of Companies)
index — 012744, subscription may be
made through the online-store

Ukraine (SE «Presa»)
index — 00550

EDITOR-IN-CHIEF:

Igor O. Stoma, DMedSc, Associate Professor, Gomel

Deputy Editor-in-Chief:

Tamara M. Sharshakova, DMedSc, Professor, Gomel

Honorary scientific editor:

Anatoly N. Lyzikov, DMedSc, Professor, Gomel

Chair of the editorial board:

Evgeniy V. Voropaev, PhD (Med), Associate Professor, Gomel

Executive secretary:

Vyacheslav A. Podolyako, PhD (Med), Associate Professor, Gomel

EDITORIAL BOARD:

S.A. Anashkina, PhD (Biol), Assoc. Prof. (Gomel); V.V. Anichkin, DMedSc, Prof. (Gomel); O. Yu. Baranov, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); V.N. Beliakouski, DMedSc, Prof. (Gomel); V.V. Bereshchenko, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); V.N. Bortnovsky, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); I.V. Buinevich, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); Imre Varjú, MD, PhD, MPH, CHES (Budapest, Hungary); Yu.M. Gain, DMedSc, Prof. (Minsk); N.V. Halinouskaya, DMedSc, Prof. (Gomel); L.V. Dravitsa, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); Z.A. Dundarov, DMedSc, Prof. (Gomel); V.N. Zhdanovich, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); A.I. Zariankina, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); T.N. Zakharenkova, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); A.L. Kalinin, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); M.L. Kaplan, PhD (Med); I.A. Karpov, DMedSc, Prof. (Minsk); E.L. Krasavtsev, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); B.K. Kuznetsov, PhD (Biol), Assoc. Prof. (Gomel); V.Ya. Latysheva, DMedSc, Prof. (Gomel); A.A. Lyzikov, DMedSc, Prof. (Gomel); E.G. Malaeva, PhD (Med), Prof. (Gomel); L.A. Martsemanova, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); S.B. Melnov, DBiolSc, Prof. (Minsk); I.V. Mikhailov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); E.I. Mikhailova, DMedSc, Prof. (Gomel); V. M. Mitsura, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); E.A. Nadyrov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); I.V. Nazarenko, PhD (Med) (Gomel); I.A. Nikitina, PhD (Biol) (Gomel); I.A. Novikova, DMedSc, Prof. (Gomel); E.S. Pitkevich, DMedSc, Prof. (Vitebsk); E.N. Platoshkin, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); V.V. Potenko, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); A. A. Prisentsov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); A.A. Pyko, MD, PhD (Stockholm, Sweden); D.D. Radzko, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); D.P. Salivonchyk, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); N.I. Simchenko, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); I.M. Skvira, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); A.G. Skuratov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); N.F. Soroka, DMedSc, Prof. (Minsk); M.N. Starodubtseva, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); A.N. Stojarov, DBiolSc, Prof. (Minsk); A.V. Sukalo, DMedSc, Prof., Acad. NAS B (Minsk); D.V. Tapalski, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); T.S. Uholnik, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); N.N. Usava, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); V.A. Filanyuk, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); Yu.M. Cherniakova, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); I.D. Shlyaga, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel)

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

Yu.V. Belov, DMedSc, Acad. RAS, Prof. (Moscow, Russia); E.V. Bogdan (Minsk); S.B. Wolf, DMedSc, Prof. (Grodno); A.V. Varabei, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); M.A. Gerasimenko, DMedSc, Prof. (Minsk); S.V. Zhavoronok, DMedSc, Prof. (Minsk); Nicola Comodo, MD, PhD, Full Prof. (Florence, Italy); E.N. Krotkova, PhD (Med), Assoc. Prof. (Grodno); N.N. Kudenchuk (Gomel); V.A. Lazarenko, DMedSc, Prof. (Kursk, Russia); N.K. Myshkin, DTechSc, Prof., Acad. NAS B (Gomel); S.S. Osochuk, DMedSc, Prof. (Vitebsk); D.L. Pinevich (Minsk); V.A. Reshetnikov, DMedSc, Prof. (Moscow, Russia); A.V. Razhko, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); S.P. Rubnikovich, DMedSc, Prof. (Minsk); D.Yu. Ruzanov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); N. S. Serdyuchenko, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); V.A. Snezhitskiy, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Grodno); Noboru Takamura, MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan); I.A. Taraban, DMedSc, Prof. (Kharkov, Ukraine); S.I. Tretyak, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); G.E. Ulumbekova, DMedSc (Moscow, Russia); I.A. Cheshik, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); S.A. Chizhik, DTechSc, Acad. NAS B (Minsk); A.N. Chukanov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); A.T. Shchastniy, DMedSc, Prof. (Vitebsk); Shunichi Yamashita, MD, PhD, Prof. (Fukushima, Japan)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

И. О. Стома

Современные возможности вакцинопрофилактики актуальных инфекций у взрослых пациентов с иммуносупрессией 5

А. М. Юрковский, А. С. Мельникова, И. В. Назаренко, Е.И. Письменникова

Нейропатия верхних ягодичных нервов: нерешенные вопросы лучевой диагностики .. 12

А. М. Островский

Особенности организации медицинской помощи работникам химической промышленности в современных социально-экономических условиях 19

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. П. Дятлов, И. В. Михайлов, В. А. Кудряшов, К. А. Гнедько

Предоперационная механическая подготовка толстой кишки в хирургии колоректального рака 25

А. В. Кузьменко

Хирургическая анатомия анастомозов подвздошно-поясничной артерии 33

Е. В. Сереброва

Скрининговая диагностика синдрома апноэ сна у пациентов с инфарктом головного мозга 40

О. П. Садовская

Гипотензивная терапия вторичной глаукомы у пациентов с эндокринной офтальмопатией 48

Ж. В. Зубкова, И. А. Новикова

Морфо-функциональные особенности тромбоцитов у пациентов с ревматоидным артритом 55

И. В. Пальцев

Выявляемость заболеваний печени у пациентов старше 60 лет в терапевтических отделениях 62

Н. В. Хмара, О. А. Скугаревский

Феномен агрессии у лиц с шизофренией 66

С. М. Смотрин, С. А. Жук,**В. С. Новицкая, А. В. Копыцкий**
Паховые грыжи у пациентов пожилого возраста. Стратегия выбора метода хирургического лечения 71**О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин,****Е. П. Науменко, Я. А. Боровец, Ю. И. Ярец, А. Е. Коротаева, И. А. Васюхина, Т. В. Мохорт**
Значимость цистатина С в ранней диагностике диабетической нефропатии 79**М. Г. Шкварко, К. А. Радецкая, О. Смит, В. Н. Жданович, А. Е. Малов**

Хирургическая анатомия верхней ягодичной артерии и внутренней подвздошной вены у людей брахиморфного соматотипа 86

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. С. Ткаченко, Г. И. Губина-Вакулик, А. В. Поликарпова, А. И. Онищенко

Влияние пищевой добавки Е407а на экспрессию Е-кадгерина в тонком кишечнике крыс 94

С. А. Хоружик, О. Р. Анискевич, Э. А. Жаврид

Корреляция магнитно-резонансно-томографического измеряемого коэффициента диффузии с показателем клеточности в гистологическом материале при различных морфологических вариантах лимфом... 102

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

В. А. Мельник

Соматотипологические особенности возрастной динамики вторичных половых признаков и функциональных показателей городских школьников 113

Е. А. Гутич

Комплексная гигиеническая оценка пылевого фактора в производстве асбестоцементных изделий 119

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Н. А. Скуратова, А. И. Зарянкина, А. А. Козловский, С. С. Ивкина

Диагностика врожденного синдрома удлиненного интервала QT у 16-летней девочки. 126

О. Л. Никифорова, А. Н. Приходько, П. Н. Ковальчук

Клиническое наблюдение пациента с хронической сердечной недостаточностью после имплантации мезенхимальных стволовых клеток в амбулаторной практике 131

Д. Е. Данилов

Цитолитический синдром на фоне лечения COVID-19 140

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

С. А. Костюк, О. С. Полуян,**М. В. Смирский, И. П. Марьенко**
Молекулярно-генетические маркеры риска развития хронизации головной боли напряженного типа и мигрени 147**Саливончик Д. П.**

COVID-19: пошаговые стратегии лечения 155

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Igor O. Stoma

Current opportunities for vaccine prophylaxis of common infections in immunosuppressed adult patients 5

Alexei M. Yurkovskiy, Anastasia S. Melnikova, Irina V. Nazarenko, Evgeniya I. Pismennikova

Superior cluneal nerve neuropathy: unsolved issues of radiodiagnosics 12

Artsiom M. Ostrovsky

Features of the organization of medical care for chemical manufacturing employees in modern socioeconomic conditions 19

CLINICAL MEDICINE

Alexandr P. Dyatlov, Igor V. Mikhailov, Vadim A. Kudryashov, Kseniya A. Gned'ko

Preoperative mechanical large bowel preparation in colorectal cancer surgery 25

Alexander V. Kuzmenko

Surgical anatomy of the anastomoses of the iliolumbar artery 33

Ekaterina V. Serebrova

Screening diagnosis of sleep apnea syndrome in patients with ischemic stroke 40

Olga P. Sadovskaya

Hypotensive therapy of secondary glaucoma in patients with endocrine ophthalmopathy 48

Zhanna V. Zubkova, Irina A. Novikova

Morphofunctional properties of platelets in patients with rheumatoid arthritis 55

Igor V. Paltsev

Detection of liver diseases in patients over 60 years in therapy wards 62

Natalia V. Hmara, Oleg A. Skugarevsky

The phenomenon of aggression in individuals with schizophrenia 66

Siarhei M. Smotryn, Siarhei A. Zhuk, Vera S. Novitskaya, Andrei V. Kopytski

Inguinal hernias in elderly patients. Strategy for choosing a surgical treatment method 71

Volha N. Vasilkova, Ivan Yu. Pchelin, Elena P. Naumenka, Yana A. Borovets, Yulia I. Yarets, Ludmila E. Korotaeva, Irina A. Vasukhina, Tatsiana V. Mokhort

Diagnostic value of cystatin C for the early diagnosis of diabetic nephropathy 79

Michail G. Shkvarko, Ksenia A. Radetskaya, Olya Smith, Vitaliy N. Zhdanovich, Anatoliy E. Malov

Surgical anatomy of the superior gluteal artery and internal iliac vein in individuals of the brahimorphic somatotype 86

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

Anton S. Tkachenko, Galina I. Gubina-Vakulyck, Hanna V. Polikarpova, Anatolii I. Onishchenko

Effect of the food additive E407a on E-cadherin expression in the small intestine 94

Siarhei A. Kharuzhyk, Oleg R. Aniskevich, Edward A. Zhavrid

Correlation of the magnetic resonance imaging apparent diffusion coefficient with the count of cellularity in histological material in different morphological types of lymphomas 102

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

Viktor A. Melnik

Somatotypical features of the age dynamics of secondary sexual characteristics and functional parameters in city schoolchildren 113

Katsiaryna A. Hutsich

Comprehensive hygienic assessment of the dust factor in the asbestos cement manufacturing industry 119

CLINICAL CASES

Natalia A. Skuratova, Alla I. Zaryankina, Alexandr A. Kozlovsky, Svetlana S. Ivkina

Diagnosis of congenital long QT interval syndrome in a 16-year old girl 126

Olga L. Nikiforova, Larisa N. Prikhodko, Peter N. Kovalchuk

Clinical observation of a patient with chronic heart failure after mesenchymal stem cell implantation in outpatient conditions 131

Dzmitry E. Danilau

Cytolytic syndrome associated with the treatment for COVID-19 140

NEW TECHNOLOGIES

Svetlana A. Kostiuk, Olga S. Poluyan, Maxim V. Simirski, Irina P. Marjenko

Molecular genetic markers of the risk of tension-type headache and migraine chronization development 147

Dmitry P. Salivonchik

COVID-19: step-by-step treatment strategies 155

УДК 616.9-092.19-097-085.371-053.8

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-1>

Современные возможности вакцинопрофилактики актуальных инфекций у взрослых пациентов с иммуносупрессией

© И. О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Одним из слоганов современной клинической вакцинологии является: «Вы достаточно позаботились о здоровье своих детей, теперь пришло время позаботиться о себе и своих родителях — пора всерьез задуматься о вакцинации взрослых!». Действительно, вакцинология долгое время была уделом только лишь педиатрической службы, а врачи общей практики, специалисты терапевтических направлений медицины сталкивались с вакцинацией лишь изредка и только в отношении сезонного гриппа. Это зачастую обусловлено еще тем, что клиницисты часто имеют недостаточную или неточную информацию, касающуюся необходимости и эффективности вакцинации взрослых пациентов, в том числе с иммуносупрессией или коморбидностью. В ряде случаев не хватает инфраструктуры, необходимой для разработки индивидуального календаря вакцинации взрослых групп пациентов с повышенным риском развития инфекционных осложнений. В настоящей статье представлены актуальные данные в отношении вакцинации взрослых пациентов с иммуносупрессией.

Ключевые слова: *вакцинология, иммуносупрессия, коморбидность.*

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Стома ИО. Современные возможности вакцинопрофилактики актуальных инфекций у взрослых пациентов с иммуносупрессией. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):5-11. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-1>

Current opportunities for vaccine prophylaxis of common infections in immunosuppressed adult patients

© Igor O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

One of the slogans of modern clinical vaccinology is — “You have taken enough care of your children’s health, and now it is time to take care of yourselves and your parents — it is high time to think seriously about vaccinating adults!” It is indeed true that for a long time vaccinology has been confined to the paediatric service only, while general practitioners and specialists of the therapeutic branches of medicine have dealt with vaccination very rarely, and only in relation to seasonal influenza. This is often due to the fact that clinicians often have insufficient or inaccurate information regarding the need for and the effectiveness of vaccination in adult patients, including those with immunosuppression or comorbidity. In some cases, the infrastructure needed to develop a tailored vaccination schedule for adult patient groups at increased risk of developing infectious complications is lacking. This article presents current data with regard to vaccination of immunosuppressed adult patients.

Key words: *vaccinology, immunosuppression, comorbidity.*

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Stoma IO. Current opportunities for vaccine prophylaxis of common infections in immunosuppressed adult patients. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(2):5-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-1>

Введение

У многих онкологических пациентов имеется временной период перед началом курса химиотерапии, в течение которого пациент может считаться иммунокомпетентным и не имеет особых противопоказаний к вакцинации. Однако важно подчеркнуть, что лечение основного заболевания не следует откладывать для достижения целей вакцинации или профилактики инфекций. Тем не менее достоверно показано, что эффективность вакцинации выше до начала курса иммуносупрессии. Считается также, что после введения живых вирусных вакцин период репликации вируса и развития иммунного ответа составляет обычно до 3 недель, поэтому вакцинация живыми вакцинами возможна не менее, чем за 4 недели до планируемой иммуносупрессии [1, 2]. Введение живых вакцин менее, чем за 2 недели до химиотерапии сопровождается высоким риском осложнений и строго противопоказано. В противоположность живым вакцинам имеющиеся многочисленные доказательства указывают на то, что инактивированные вакцины обычно имеют такой же профиль безопасности у пациентов с ослабленным иммунитетом, как у иммунокомпетентных пациентов [3].

«Коконная вакцинация». Лица в возрасте ≥ 6 месяцев, которые проживают вместе с иммунокомпрометированным пациентом, должны быть ежегодно вакцинированы инактивированной противогриппозной вакциной, а также быть обязательно вакцинированы в соответствии со стандартным календарем вакцинации. В случае отсутствия иммунитета к вирусу варицелла-зостер членам семьи также рекомендована своевременная вакцинация. Оральную полиовакцину (ОПВ) не следует назначать лицам, которые живут вместе с иммунокомпрометированным пациентом [3].

Терапия онкологических и гематологических заболеваний в настоящее время переживает второе рождение: режимы стали более интенсивными, широко используются моноклональные антитела и таргетные лекарственные средства. Поскольку многие исследования в области вакцинологии проводились в эпоху более слабых иммуносупрессантов, результаты таких исследований, к сожалению, могут не всегда точно отражать текущие риски и преимущества вакцинации на фоне отдельных режимов химиотерапии. Важно отметить, что вакцины не следует вводить во время фазы индукции и консо-

лидации ремиссии из-за слабого иммунного ответа в течение этих периодов [4]. Хотя вакцины, вводимые на фоне других, менее интенсивных фаз химиотерапии, отличаются меньшей иммуногенностью по сравнению с теми случаями, когда на момент иммунизации химиотерапия прекращалась, они не вредны и, по-видимому, обеспечивают серопротекцию у части пациентов [5–7].

Тактика индивидуальной рутинной ревакцинации монодозами у взрослой популяции может быть обоснована в ряде случаев. Наиболее адекватным решением у взрослых пациентов после химиотерапии может быть серологическое тестирование вакциноуправляемых заболеваний, имеющих доказанные серологические корреляции (например, дифтерийный анатоксин, НiВ, НерА, НерВ, ИПВ, краснуха, корь, столбнячный анатоксин, вакцины против ветряной оспы), и решение о вакцинации только тех, у кого отмечена недостаточная концентрация защитных антител в сыворотке крови.

COVID-19. Основные задачи ведения пациентов с иммуносупрессией: индивидуальная защита от COVID-19; поддержка максимально возможного стандарта лечения основного заболевания; защита медицинских работников от COVID-19. Согласно анализу данных итальянских пациентов, опубликованному в марте, у 20 % из тех, кто умер от COVID-19 в стране, было онкологическое заболевание [8]. Значительное количество смертей от COVID-19 в этой группе было вызвано именно синдромом полиорганной недостаточности, а не изолированной дыхательной недостаточностью. Наиболее объемные данные предоставляет ретроспективный анализ пациентов из Китая. Клинические особенности 28 онкологических пациентов с тяжелым течением COVID-19 из 3 больниц г. Ухань представлены ниже. Онкопациенты, инфицированные SARS-CoV-2, отличались наиболее неблагоприятными исходами, с высокой частотой тяжелых клинических проявлений и летальностью. Рак легких был наиболее частым видом рака (7, 25,0 %), при этом у 8 (28,6 %) пациентов подозревалась внутрибольничная передача вируса SARS-CoV-2. В китайской когорте онкопациентов были отмечены следующие клинические симптомы: лихорадка (23, 82,1 %), сухой кашель (22, 81 %) и одышка (14, 50,0 %), наряду с лимфопенией (23, 82,1 %), повышение С-реактивного белка (23, 82,1 %), анемия (21, 75,0 %) и гипопропротеинемия (25, 89,3 %). Общими характеристическими данными КТ органов грудной клетки

были симптом «матового стекла» (21, 75,0 %). У 15 (53,6 %) онкопациентов было отмечено тяжелое течение, а летальность составила 28,6 %. Если предыдущий блок противоопухолевой терапии проводился в течение последних 14 дней, то это в 4 раза увеличивало риск тяжелого течения COVID-19 [9]. В группе онкологических пациентов пожилой возраст был независимым фактором риска тяжелого течения инфекции. Пациенты онкологического профиля также отличались более скоротечной отрицательной динамикой в сравнении с пациентами без онкологических и гематологических заболеваний [10].

Описаны три основные стратегии для онкологических пациентов при пандемии COVID-19. Во-первых, в эндемичных районах следует рассмотреть возможность преднамеренного переноса адъювантной химиотерапии или плановой операции по поводу стабильного онкологического заболевания. Во-вторых, более строгие меры личной защиты должны быть отработаны для онкопациентов и пациентов после успешного излечения. В-третьих, следует рассмотреть возможность более интенсивного наблюдения и лечения в случаях онкопациентов, инфицированных SARS-CoV-2, особенно у пожилых пациентов или пациентов с другими сопутствующими заболеваниями. Согласно полученным нами ранее данным, у пациентов с онкогематологической патологией инфекция ковид-19 протекает преимущественно в тяжелой и крайне тяжелой форме в сравнении с пациентами без такой патологии. У большинства пациентов с онкогематологическими заболеваниями имеет место пролонгированное течение инфекции ковид-19, подтвержденное выделением РНК вируса методом ПЦР в режиме реального времени (медиана — 31 день, интерквартильный интервал — 25–38 дней), с сохранением клинической картины инфекции в сравнении с пациентами без онкогематологической патологии (М. М. Шепетько, И. О. Стома, в печати).

Существует ряд вакцин против SARS-CoV-2: на основе ДНК и РНК, рекомбинантные субъединичные, векторные на основе аденовирусов и очищенные инактивированные цельновирионные. Накопленный опыт вакцинации против гриппа позволяет предположить, что пациенты онкологического и гематологического профиля способны продуцировать защитный иммунный ответ и на вакцины против SARS-CoV-2, хотя уровень иммунитета может регулироваться рядом факторов (тип злокачественного новообразо-

вания, противоопухолевые методы лечения и сроки введения, ранее существовавшая иммунная дисфункция). Необходимы доказательные данные о взаимодействии таких факторов с вакцино-индуцированным иммунитетом у онкологических пациентов. Несмотря на то, что у пациентов с онкологическими заболеваниями не ожидается никаких серьезных опасений по поводу профиля безопасности, отличного от общей популяции, существует явная необходимость в получении данных об оптимальной вакцинной платформе для сочетания с противоопухолевыми препаратами, что потенциально может влиять на эффективность защиты от инфекции.

Группа. Согласно действующим международным рекомендациям, ежегодная вакцинация инактивированной вакциной против гриппа показана пациентам в возрасте ≥ 6 месяцев с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани или солидными злокачественными опухолями, за исключением периодов введения анти-В-клеточных антител или интенсивной химиотерапии (периоды индукции/консолидации ремиссии при остром лейкозе, период кондиционирования и ранний период при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [11, 12].

Стратегия двукратной вакцинации против гриппа была опробована в ряде исследований с участием взрослых пациентов с иммуносупрессией. В частности, пациенты с лимфомами, получившие две последовательных дозы инактивированной вакцины против гриппа, продемонстрировали иммунный ответ в 30 и 45 % случаев после первой и второй вакцинации соответственно [13]. R. Parkman и соавторы показали, что две дозы вакцины против пандемического гриппа А (H1N1) 2009 у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом и В-клеточными гематологическими опухолями приводили к более высокой сероконверсии, чем одна доза; однако уровни сероконверсии были все еще ниже, чем после однократной вакцинации у иммунокомпетентных пациентов из группы контроля [14]. Важно отметить, что ни один из пациентов, получавших ритуксимаб в исследовании, не проявил иммунного ответа при вакцинации против гриппа. Аналогично, в работе O. E. Uri и соавт. было продемонстрировано, что ни один из 67 пациентов с лимфомами не сформировал иммунного ответа на вакцину против гриппа А (H1N1) 2009 в течение 6 месяцев после терапии ритуксимабом [15]. Таким образом, пациенты, получавшие ритуксимаб и/или интенсивную

химиотерапию, как правило, характеризуются более низким иммунным ответом на вакцинацию против гриппа, однако важно подчеркнуть, что сезонный характер заболеваемости гриппом в большинстве случаев позволяет рационально планировать иммунизацию гематологических пациентов, а именно разносить по времени курсы интенсивной химиотерапии и процедуру вакцинации. L. S. Elting и соавт. также показали, что в группе пациентов с острыми лейкозами грипп часто имеет внутрибольничный характер, что говорит об особой важности своевременной вакцинации против гриппа сотрудников гематологических отделений и членов семьи пациента [16].

Исследования на тему применения инактивированной противогриппозной вакцины у пациентов с солидными опухолями единичны. Ранее было доказано, что пациенты с колоректальным раком, своевременно вакцинированные против гриппа, отличались более высокими показателями однолетней выживаемости, а также им реже требовалось прерывать курс химиотерапии [17]. У пациентов с раком легких была показана такая же иммунологическая эффективность и безопасность вакцинации, как и у иммунокомпетентных пациентов из контрольной группы [18]. Аналогично, высокая эффективность вакцинации против гриппа была показана у пациенток с раком молочной железы, однако при проведении вакцинации непосредственно на фоне химиотерапии эффективность снижалась [19]. В группе пациентов с солидными опухолями, в целом, вакцинация была более эффективна, чем у пациентов с лимфомами [20].

Пневмококковая инфекция. Согласно действующим международным рекомендациям, конъюгированная 13-валентная пневмококковая вакцина должна рекомендоваться к введению пациентам с впервые диагностированным опухолевым заболеванием кроветворной ткани или злокачественным новообразованием. Полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина может применяться у пациентов старше 2 лет как минимум через 8 недель после введенной дозы конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакцины. По данным опубликованных работ, иммунный ответ на полисахаридную 23-валентную пневмококковую вакцину значительно снижен у пациентов с опухолями системы кроветворения [21]. В рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний обозначено

рутинное использование именно конъюгированной 13-валентной вакцины у иммунокомпromетированных пациентов [2, 22].

Применение живых вакцин противопоказано. Введение препаратов, содержащих живые (ослабленные) вакцинные препараты, строго противопоказано пациентам, получающим химиотерапию, в связи с риском развития диссеминированного заболевания. Отдельные работы показали безопасность применения живых вакцин через 6 месяцев после завершения иммуносупрессивной терапии [5].

Детские инфекции у взрослых. После завершения противоопухолевой химиотерапии пациенты должны быть вакцинированы инактивированными вакцинами (через 3-6 месяцев) и могут быть вакцинированы живыми ослабленными вакцинами (через 6 месяцев и более) в соответствии со стандартным календарем вакцинации для иммунокомпетентных лиц. В случае лечения режимами, в составе которых имелись анти-В-клеточные антитела, вакцинацию рекомендуется отложить на срок позже 6 месяцев. Вакцинация против коклюша, дифтерии и столбняка остается важным вопросом у пациентов после химиотерапии. V. Hammarström и соавт. показали, что 41 % пациентов с острыми лейкозами не имели достаточного иммунитета против столбняка [23]. В то же время другими исследователями были опубликованы данные о том, что лучевая терапия у пациентов с низкодифференцированными неходжкинскими лимфомами не повлияла на иммунитет к столбнячному токсину [20]. Иммунный ответ и эффективность вакцинации против дифтерии и столбняка у взрослых пациентов с гематологическими опухолями ранее системно не изучались. Однако, по данным S. R. Patel и соавт., у пациентов детского возраста с острыми лейкозами через 6 месяцев после завершения химиотерапии, у всех 59 пациентов определялись антитела к столбнячному токсину, а бустерная вакцинация показала свою эффективность во всех случаях [24].

Множественная миелома. ММ — опухолевое заболевание кроветворной ткани с преимущественным поражением плазматических клеток, которое характеризуется поздним возрастом развития заболевания (средний возраст пациента — 69 лет). За последние годы в клиническую практику активно внедрялись новые терапевтические агенты, в результате лечения которыми повысилась выживаемость у пациентов с ММ.

Основные классы новых агентов включают ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие средства и моноклональные антитела. Эти агенты обычно используют в двойных или тройных комбинациях, которые включают химиотерапевтический препарат и/или глюкокортикостероид.

Стоит вспомнить, что до сих пор показатели инфекционной заболеваемости и летальности у пациентов с ММ продолжают впечатлять. Например, в объемной когорте исследуемых из Великобритании было показано, что 1 из 10 пациентов погибает от инфекционных осложнений в течение 10 недель от момента установления диагноза множественной миеломы [25]. Более того, в шведской когорте из 9253 пациентов с ММ было установлено, что 22 % пациентов погибают от инфекционных осложнений в течение первого года от установления диагноза [26]. При этом вакцинация является наиболее безопасной и эффективной мерой профилактики пневмоний у гематологических пациентов, тем более что именно пневмококк занимает ведущее место в структуре инфекционной заболеваемости в гематологии [27].

Заключение

Таким образом, вакциноуправляемые инфекции, в том числе грипп и инвазивные пневмококковые инфекции, характеризуются высоким риском неблагоприятного исхода именно у взрослых иммунокомпрометированных пациентов. Имеет смысл при постановке онкологического диагноза сразу планировать индивидуальный календарь вакцинации, с возможным хронологическим разделением блоков химиотерапии и вакцинации. К сожалению, вакцинация у взрослых пациентов с иммуносупрессией часто полностью игнорируется профильными специалистами. Важным препятствием также является то, что эффективность многих вакцин основана на суррогатных иммунологических коррелятах, оцененных в общей популяции, что часто иммунологически несопоставимо в группе пациентов с гемобластомами, на фоне химиотерапии онкозаболеваний. Более того, быстрая смена подходов к специфической терапии в онкологии и гематологии, а также недостаток данных о продолжительности защитного эффекта вакцинации в этой популяции усложняют развитие данного междисциплинарного направления.

Список литературы

1. Kano H, Mizuta K, Sakakihara Y, Kato H, Miki Y, Shibuya N, et al. Efficacy and safety of immunization for pre- and post-liver transplant children. *Transplantation*. 2002 Aug 27;74(4):543–550. <https://doi.org/10.1097/00007890-200208270-00020>
2. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011 Jan 28;60(2):1–64.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):e44–100. <https://doi.org/10.1093/cid/cit684>
4. Goyal S, Pai SK, Kelkar R, Advani SH. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 1998 Feb;22(2):193–195. [https://doi.org/10.1016/s0145-2126\(97\)00155-0](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(97)00155-0)
5. Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):967–972. <https://doi.org/10.1002/pbc.22135>
6. Yu JW, Borkowski A, Danzig L, Reiter S, Kavan P, Mazer BD. Immune response to conjugated meningococcal C vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Dec;49(7):918–923. <https://doi.org/10.1002/pbc.21174>
7. Ercan TE, Soycan LY, Apak H, Celkan T, Ozkan A, Akdenizli E, et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 May;27(5):273–277. <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000163214.37147.5a>
8. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
9. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):894–901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
10. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
11. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Aug 6;59(RR-8):1–62
12. Ljungman P, Andersson J, Aschan J, Barkholt L, Ehrnst A, Johansson M, Weiland O. Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1993 avrycr;17(2):244–247. <https://doi.org/10.1093/clinids/17.2.244>
13. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, Hoschler K, Marin D, Stringaris K, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*. 2011;96(2):307–314. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.032664>
14. Parkman R, Weinberg KI. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev*. 1997 Jun;157(1):73–78. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1997.tb00975.x>

15. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, Tierens A, Waalen K, Nordøy T, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood*. 2011 Dec 22;118(26):6769-6771. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-372649>

16. Elting LS, Whimbey E, Lo W, Couch R, Andreeff M, Bodey GP. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer*. 1995 May;3(3):198-202. <https://doi.org/10.1007/BF00368891>

17. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):1161-1166. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.008>

18. Anderson H, Petrie K, Berrisford C, Charlett A, Thatcher N, Zambon M. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer*. 1999 Apr;80(1-2):219-220. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690342>

19. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van der Velden AMT, Los M, van der Velden AWG, Stouthard JML, et al. Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):2031-2035. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq728>

20. Nordøy T, Aaberge IS, Husebekk A, Samdal HH, Steinert S, Melby H, et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and Streptococcus pneumoniae. *Med. Oncol*. 2002;19(2):71-78. <https://doi.org/10.1385/MO:19:2:71>

21. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with

multiple myeloma. *Br J Cancer*. 2000 Apr;82(7):1261-1265. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1088>

22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Jun 1;61(21):394-395.

23. Hammarström V, Pauksen K, Björkstrand B, Simonsson B, Oberg G, Ljungman P. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Jul;22(1):67-71. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701289>

24. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):635-642. <https://doi.org/10.1086/511636>

25. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, Behrens J, Smith A, Child JA, Drayson MT. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9219-9226. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.2086>

26. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, Kjellander C, Turesson I, Kristinsson SY. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015 Jan;100(1):107-113. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>

27. Stoma I, Karpov I, Iskrov I, Lendina I, Uss A. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination in multiple myeloma patients on novel agents: Results of a prospective clinical study. *Vaccine*. 2020 Jun 19;38(30):4713-4716. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.024>

References

1. Kano H, Mizuta K, Sakakihara Y, Kato H, Miki Y, Shibuya N, et al. Efficacy and safety of immunization for pre- and post- liver transplant children. *Transplantation*. 2002 Aug 27;74(4):543-550. <https://doi.org/10.1097/00007890-200208270-00020>

2. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011 Jan 28;60(2):1-64.

3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):e44-100. <https://doi.org/10.1093/cid/cit684>

4. Goyal S, Pai SK, Kelkar R, Advani SH. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 1998 Feb;22(2):193-195. [https://doi.org/10.1016/s0145-2126\(97\)00155-0](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(97)00155-0)

5. Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):967-972. <https://doi.org/10.1002/pbc.22135>

6. Yu JW, Borkowski A, Danzig L, Reiter S, Kavan P, Mazer BD. Immune response to conjugated meningococcal C vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Dec;49(7):918-923. <https://doi.org/10.1002/pbc.21174>

7. Ercan TE, Soycan LY, Apak H, Celkan T, Ozkan A, Akdenizli E, et al. Antibody titers and immune response to

diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 May;27(5):273-277. <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000163214.37147.5a>

8. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>

9. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):894-901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>

10. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

11. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62

12. Ljungman P, Andersson J, Aschan J, Barkholt L, Ehrnst A, Johansson M, Weilan O. Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1993 авг;17(2):244-247. <https://doi.org/10.1093/clinids/17.2.244>

13. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, Hoschler K, Marin D, Stringaris K, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1

- in the immunocompromised host. *Haematologica*. 2011;96(2):307–314. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.032664>
14. Parkman R, Weinberg KI. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev*. 1997 Jun;157(1):73–78. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1997.tb00975.x>
15. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, Tierens A, Waalen K, Nordoy T, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood*. 2011 Dec 22;118(26):6769–6771. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-372649>
16. Elting LS, Whimbey E, Lo W, Couch R, Andreeff M, Bodey GP. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer*. 1995 May;3(3):198–202. <https://doi.org/10.1007/BF00368891>
17. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):1161–1166. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.008>
18. Anderson H, Petrie K, Berrisford C, Charlett A, Thatcher N, Zambon M. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer*. 1999 Apr;80(1-2):219–220. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690342>
19. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van der Velden AMT, Los M, van der Velden AWG, Stouthard JML, et al. Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):2031–2035. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq728>
20. Nordoy T, Aaberge IS, Husebekk A, Samdal HH, Steinert S, Melby H, et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and Streptococcus pneumonia. *Med. Oncol*. 2002;19(2):71–78. <https://doi.org/10.1385/MO:19:2:71>
21. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer*. 2000 Apr;82(7):1261–1265. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1088>
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Jun 1;61(21):394–395.
23. Hammarström V, Pauksen K, Björkstrand B, Simonsson B, Oberg G, Ljungman P. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Jul;22(1):67–71. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701289>
24. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):635–642. <https://doi.org/10.1086/511636>
25. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, Behrens J, Smith A, Child JA, Drayson MT. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9219–9226. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.2086>
26. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, Kjellander C, Turesson I, Kristinsson SY. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015 Jan;100(1):107–113. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>
27. Stoma I, Karpov I, Iskrov I, Lendina I, Uss A. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination in multiple myeloma patients on novel agents: Results of a prospective clinical study. *Vaccine*. 2020 Jun 19;38(30):4713–4716. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.024>

Информация об авторе / Information About the Author

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

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

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

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

Received / Поступила в редакцию 04.05.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 616.85:616.833.571]-073.75

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-2>

Нейропатия верхних ягодичных нервов: нерешенные вопросы лучевой диагностики

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

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: систематизировать и проанализировать данные об анатомо-морфологических особенностях верхних ягодичных нервов и рассмотреть возможности применения методов визуализации для диагностики их поражения.

Материалы и методы. Изучены оригинальные публикации, содержащие информацию об использовании методов визуализации для диагностики нейропатии верхних ягодичных нервов, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

Результаты. Выделены наиболее важные аспекты, касающиеся возможностей применения методов визуализации в диагностике нейропатии верхних ягодичных нервов.

Заключение. Современные методы лучевой диагностики дают возможность обеспечить визуализацию нейропатии верхних ягодичных нервов, однако отсутствие надежных диагностических критериев не позволяет с уверенностью диагностировать указанную патологию и, соответственно, верифицировать связанные с ними случаи синдрома боли в нижней части спины.

Ключевые слова: *нейропатия верхнего ягодичного нерва, методы визуализации.*

Вклад авторов: Юрковский А.М., Мельникова А.С., Назаренко И.В., Письменникова Е.И.: 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, Мельникова АС, Назаренко ИВ, Письменникова ЕИ. Нейропатия верхних ягодичных нервов: нерешенные вопросы лучевой диагностики. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):12–18. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-2>

Superior cluneal nerve neuropathy: unsolved issues of radiodiagnostics

© Alexei M. Yurkovskiy, Anastasia S. Melnikova, Irina V. Nazarenko,
Evgeniya I. Pismennikova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to systematize and analyze data on the anatomical and morphological characteristics of the superior cluneal nerves and to consider the potential of the application of medical imaging techniques for the diagnosis of their damage.

Materials and methods. We studied original publications deposited in PubMed resources and the information portal eLIBRARY.RU which contained information on the application of imaging techniques for the diagnosis of superior cluneal nerve neuropathy.

Results. The work highlights the most important aspects relating to the potential of the application of imaging techniques in the diagnosis of superior cluneal nerve neuropathy.

Conclusion. Modern methods of radiodiagnostics make it possible to provide visualization of superior cluneal nerve neuropathy. However, the lack of reliable diagnostic criteria does not allow of trustworthy diagnosis of this pathology and, accordingly, of verification of associated low back pain cases.

Key words: *superior cluneal nerve neuropathy, imaging techniques.*

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, Melnikova AS, Nazarenko IV., Pismennikova EI. Superior cluneal nerve neuropathy: unsolved issues of radiodiagnostics. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(2):12–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-2>

Введение

В 1,6–14 % случаев причиной возникновения синдрома боли в нижней части спины является нейропатия верхних ягодичных нервов [1–9]. Причиной возникновения нейропатии верхних ягодичных нервов, как полагают, является сдавление ветвей верхних ягодичных нервов либо в узком фиброзном тоннеле при переходе через крыло подвздошной кости, либо при прорывании указанными нервами груднопоясничной фасции. Насколько верны данные предположения, достоверно неизвестно, поскольку есть факты как подтверждающие [1–5], так и опровергающие их [6].

Диагностика нейропатии верхних ягодичных нервов основывается на использовании следующих критериев: наличие боли в нижней части спины, распространяющейся на область гребня подвздошной кости, ягодич и в ряде случаев — в ногу, вплоть до стопы; наличие триггерной точки в области заднего сегмента гребня подвздошной кости; положительный эффект (уменьшение выраженности болевого синдрома) от введения анестетика в триггерную точку [1, 2, 7, 8].

Достоверная информация относительно надежности перечисленных диагностических критериев отсутствует, как, впрочем, отсутствует и информация о роли и месте методов лучевой диагностики в диагностическом алгоритме. Отсюда возникает необходимость в систематизации и анализе данных, касающихся эффективности применения лучевых диагностических критериев, для верификации нейропатии указанных нервов.

Цель исследования

Систематизировать и проанализировать данные об анатомо-морфологических особенностях верхних ягодичных нервов, а также рассмотреть возможности применения методов визуализации для диагностики их поражения.

Материалы и методы

Изучены оригинальные публикации, содержащие информацию об анатомии, этиопатогенезе, клинике и диагностике нейропатии верхних ягодичных нервов, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

Результаты и обсуждение

Как уже отмечалось выше, диагностика нейропатии верхних ягодичных нервов ос-

новывается на выявлении изменений осевого скелета и/или паравертебральных мышц, потенциально способных стать причиной компримирования вышеуказанных нервов, а также на результатах диагностической блокады. Однако все вышеперечисленное далеко не всегда осуществимо. И причиной тому являются следующие особенности: вариабельность месторасположения, количества и поперечного сечения ветвей верхнего ягодичного нерва, а значит, вариабельность мест возможного сдавления [2–7]; наличие анастомозов между верхними ягодичными нервами, с одной стороны, и средним и нижним — с другой, а значит, вариабельность месторасположения триггерных точек и неоднозначность результатов физикальных исследований [9, 10] и наличие патологии, проявляющейся симптоматикой, подобной той, которая бывает при нейропатии верхних ягодичных нервов — например, при лигаментопатии подвздошно-поясничных и/или задних длинных крестцово-подвздошных связок и/или энтезопатии мышцы, выпрямляющей спину [11]. Именно с учетом указанных особенностей и имеет смысл рассмотреть возможности применения методов лучевой диагностики при нейропатии верхних ягодичных нервов.

Изменения позвоночного столба и параспинальных мышц, ассоциированные с нейропатией верхних ягодичных нервов

Имеются только единичные сообщения о высокой инцидентности нейропатии верхних ягодичных нервов у пациентов, перенесших операцию спондилодеза (в 44 % случаев) [12], а также компрессионные переломы тел позвонков (последние выявлялись в 81,5 % случаев) [13]. Кроме того, отмечена высокая инцидентность нейропатии верхних ягодичных нервов у пациентов с болезнью Паркинсона (причина — высокий тонус паравертебральных и ягодичных мышц) [14].

Что касается дистрофических поражений элементов позвоночного столба, то их роль, вероятнее всего, аналогична случаям поражений боковых ответвлений заднего крестцового сплетения при лигаментопатии задней длинной крестцово-подвздошной связки [11] и сводится к созданию предпосылок, способных при наличии определенных анатомо-топографических особенностей (речь о них пойдет ниже) привести к нейропатии верхних ягодичных нервов.

Анатомо-топографические особенности, предрасполагающие к компримированию верхних ягодичных нервов

Верхние ягодичные нервы по одним данным формируются на уровне позвоночно-двигательных сегментов L1–L3 [2, 4, 5], по другим — на уровне T11–L5 [1, 3, 7, 14, 15], точнее, на уровне T12 — в 10 %, L1 — в 75 %, L2 — в 90 %, L3 — в 95 %, L4 — 45% и L5 — в 10 % (в последнем случае отмечено проникновение ветвей верхнего ягодичного нерва в область подвздошно-поясничной связки). При этом уровни формирования нервов справа и слева совпадают лишь в 50 % наблюдений. Кроме того, имеют место и такие варианты формирования верхнего ягодичного нерва, как, например, формирование общего ствола из ветвей L2 и L3 (в 5 %), либо, наоборот, формирование двух ветвей (перед прободением груднопоясничной фасции) из L3 (в 10 %) [15]. При этом значимая разница в диаметре контралатеральных нервов на разных уровнях отсутствует: так, например, по данным одного из исследований, их диаметр на уровне L1, L2 и L3 был в пределах

$1,71 \pm 0,29$ мм (1,30–2,25 мм), $1,73 \pm 0,40$ мм (1,31–2,44 мм) и $1,52 \pm 0,55$ мм (0,65–2,61 мм) соответственно [7].

Дальнейший ход ветвей, формирующих верхние ягодичные нервы, также, как оказалось, весьма вариабелен. Так, по данным Iwanaga J et al. (2018), имеются 3 варианта хода указанных нервов (рисунок 1): вариант 1 — нерв, сформировавшийся из L1 (в 41,7 %) и L2 (в 25,0 %), идет между *m. iliocostalis lumborum* и *m. longissimus*; вариант 2 — нерв, сформировавшийся из L1, L2 (в 58,3 %) и L3 (в 83,3 %), проникает в *m. iliocostalis* (не исключено, что и 1-й, и 2-й варианты сопряжены с риском компримирования нервов при перенапряжении *m. longissimus*); вариант 3 — нерв, сформировавшийся из L2 (8,3 %) или L3 (8,3 %), дает ветви к *m. iliocostalis* (вариант, сопряженный с риском повреждения при оперативном вмешательстве на уровне L3) [7].

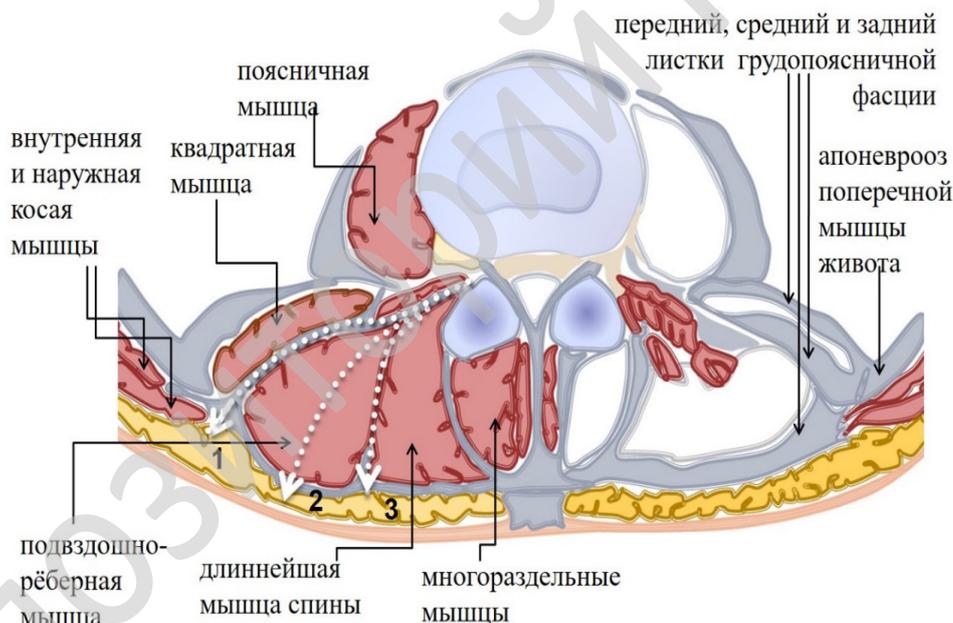


Рисунок 1. Варианты хода ветвей, формирующих верхние ягодичные нервы, по Iwanaga J et al. (2018) с изменениями [7]

Общее количество ветвей верхних ягодичных нервов, переходящих (после прободения груднопоясничной фасции) через гребень подвздошной кости, судя по приведенным в литературных источниках сведениям, существенно варьируется в диапазоне от 2 до 5 (2 — в 20 %, 3 — в 45 %, 4 — в 20 % и 5 — в 15 %). Соответственно варьируется и расстояние от линии остистых отрост-

ков до медиальной и латеральной ветвей ($67,4 \pm 9,6$ мм (52,6–86,2 мм) и $81,2 \pm 11,4$ мм (54,8–102,5 мм) соответственно), а также от задней верхнеостиподвздошной кости до медиальной и латеральной ветвей ($51,4 \pm 12,9$ мм (30,7–71,8 мм) и $65,3 \pm 13,4$ мм (45,9–91,6 мм) соответственно) [15]. Наглядно это представлено на рисунке 2.

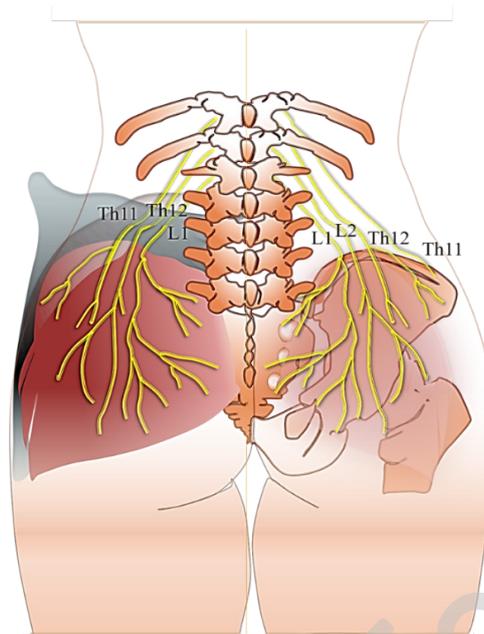


Рисунок 2. Схематичное отображение вариантов перехода ветвей, формирующих верхние ягодичные нервы, через крыло подвздошной кости

В практическом плане все вышеперечисленное означает, что жесткая привязка к какому-то конкретным анатомическим ориентирам, к сожалению, не гарантирует успешную идентификацию ветвей верхнего ягодичного нерва, поскольку поперечное сечение ветвей ягодичных нервов (отметим, как и их количество и месторасположение) может существенно различаться у разных индивидуумов: так, поперечное сечение медиальных, латеральных и промежуточных ветвей по некоторым данным колеблется в диапазоне 0,70–2,69 мм ($1,52 \pm 0,52$ мм), 0,45–3,36 мм ($1,51 \pm 0,70$ мм) и 0,57–2,96 мм ($1,42 \pm 0,73$ мм) соответственно [14], причем при отсутствии статистически значимой разницы между поперечным сечением контралатеральных нервов на сопоставимых уровнях [7]). Отсюда и необходимость применения методов визуализации.

Возможности применения методов визуализации для идентификации верхних ягодичных нервов в норме и при патологии (нейропатии)

Цель визуализации при нейропатии верхних ягодичных нервов заключается прежде всего в выявлении места стеноза, лучевых признаков нейропатии и контроле за положением иглы при проведении лечебно-диагностической блокады.

Согласно результатам секционных исследований, ветви верхних ягодичных нервов при переходе через крыло подвздошной кости в некоторых случаях (по одним данным — в 1,8–1,9 % случаев [3, 5], по другим — в 5,4 %

[2] и иногда — в 56 % случаев [3]) проходят в узком остео-фиброзном канале: медиальные — в 39 %, промежуточные — в 28 % и боковые — в 13 % (конкретнее: только медиальная ветвь — в 41 %, только промежуточная ветвь — в 18 %, только боковая ветвь — в 6,6 %, медиальная и промежуточная ветви — в 18 %, медиальная и боковые ветви — в 3,3 %, промежуточные и боковые ветви — в 6,5 % и все ветви — в 6,6 % случаев) [3]. При этом признаки нейропатии выявляются только в 3,3 % случаев [3]. Выходит, что выявление методами визуализации остеофиброзного тоннеля далеко не всегда означает, что это и есть причина нейропатии верхнего ягодичного нерва, поскольку указанная патология, как выяснилось, может возникать и проксимальнее места перехода через крыло подвздошной кости — например, при спондилодезе [12], компрессионном переломе позвонков [13], перенапряжении паравертебральных мышц [16]. Это объясняет несоответствие секционных данных с данными по инцидентности нейропатии верхних ягодичных нервов, полученными при клиническом обследовании.

Следующая проблема, возникающая при применении методов визуализации, — идентификация самого нерва в случае, когда его поперечное сечение не превышает 1,5 мм, поскольку в этой ситуации для данной визуализации необходимы ультразвуковые системы с разрешающей способностью 250–500 мкм, то есть системы, оснащенные

датчиками с рабочими частотами как минимум 18 МГц. Здесь отдельно стоит отметить, что даже при наличии такого оборудования успешная визуализация верхних ягодичных нервов не всегда оказывается возможной: согласно данным одного из исследований, в 12 случаях из 14 [16]. Более того, не ясно, насколько избыточная масса тела/ожирение влияет на качество визуализации. Во всяком случае, в тех единичных публикациях, где говорится о сонографии верхних ягодичных нервов, этот вопрос не рассматривается [16, 17]. С другой стороны, негативное влияние ожирения на качество изображения при использовании высокочастотных датчиков общеизвестно.

К сожалению, отсутствуют и данные о чувствительности сонографии в зависимости от поперечного сечения (в публикациях описаны только случаи успешной визуализации без указания диаметра выявленного нерва). Отметим, что вероятность обнаружения основных сонографических признаков компримирования нерва с сохранением анатомической целостности (локального изменения структуры нерва в виде полной или частичной утраты фасцикулярности в сочетании со снижением эхогенности [20]) напрямую зависит от диаметра нерва.

Наш опыт показывает, что даже тогда, когда нерв удается выявить, все равно возникают проблемы с интерпретацией сонографического паттерна, поскольку отсутствуют как прямые, так и косвенные ультразвуковые критерии, которые позволили бы с уверенностью диагностировать нейропатию верхних ягодичных нервов в случае, когда их поперечное сечение составляет менее 1,5 мм.

Утверждения некоторых авторов, описывающих признак, ассоциированный с нейропатией медиальной ветви верхнего ягодичного нерва, а именно гипоехогенную зону округлой формы в паравертебральных мышцах, совпадающую с месторасположением триггерной точки, являющуюся, как полагают авторы, следствием липоматозной дегенерации [19], не выглядят убедительными, поскольку неясно, каким именно образом вышеописанные изменения верифицировались. Если этими авторами выводы делались только на основании сонографического паттерна, то они не будут надежными, поскольку жировая клетчатка, особенно дистрофически измененная, может иметь и разную эхогенность, и разную эхоструктуру: для этого даже не нужно сдвигать датчик — достаточно просто изменить угол сканирования, причем незначительно, так что приходится констатировать отсутствие надежных

сонографических критериев нейропатии верхних ягодичных нервов.

Что касается МРТ-критериев, то применительно к нервам с поперечным сечением от 3 мм и более существуют некоторые наработки. Так, согласно Е.А. Neufeld с соавт. (2015), в острую фазу денервации (до 4 недель) будет однородно высокий сигнал на T2 ВИ и pd с подавлением жира и его усиление в постгадолиниевых последовательностях, в подострую фазу (от 4 до 12 недель) — однородно высокий сигнал на T2 ВИ и pd с подавлением жира и усиление сигнала на T1 ВИ, в хроническую фазу (более 12 недель) — усиление сигнала на T1 ВИ. Кроме того, предлагается обращать внимание на сопоставимость размеров контрлатеральных нервов, а также на четкость и плавность их контуров. Так, несоответствие размера между контрлатеральными нервами предлагается расценивать либо как признак атрофии нерва (при уменьшенном поперечном сечении), либо как признак его патологического утолщения, а кинкинг нерва расценивать как признак сдавления его соединительными структурами [20].

Однако насколько это применимо к верхним ягодичным нервам, чей диаметр в среднем составляет $1,5 \pm 0,5$ мм, неизвестно, поскольку технология их визуализации пока не отработана.

Нельзя недооценивать и роль рентгеноспондилографии, поскольку указанный метод позволяет выявлять компрессионные переломы позвонков на уровне Th10–L5, то есть позволяет выявлять патологию, ассоциированную с нейропатией верхних ягодичных нервов [13].

Заключение

Методом первого ряда для идентификации верхних ягодичных нервов является высокоразрешающая сонография (позволяет идентифицировать ветви, имеющие поперечное сечение около $1,5 \pm 0,5$ мм), методом второго ряда — МРТ (позволяет с уверенностью идентифицировать ветви, имеющие поперечное сечение около 3 мм) и рентгеноспондилография (позволяет выявлять ассоциированную с нейропатией патологию: компрессионные переломы позвонков на уровне Th10–L5).

При идентификации верхних ягодичных нервов необходимо учитывать вариабельность их месторасположения, количества и поперечного сечения.

При наличии клинических признаков компримирования ветвей верхних ягодичных нервов диагностический поиск не должен ограничиваться поиском костно-фи-

бронного туннеля в области перехода нерва через крыло подвздошной кости, а продолжаться проксимальнее, поскольку причиной компримирования нервов может быть перенапряжение паравертебральных мышц.

Основной проблемой применения методов визуализации является отсутствие надеж-

ных диагностических критериев нейропатии верхних ягодичных нервов, что не позволяет с уверенностью диагностировать указанную патологию и, соответственно, верифицировать связанные с ними случаи синдрома боли в нижней части спины, то есть данный вопрос требует дальнейшей проработки.

Список литературы

- 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;13(5):772-778. <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0324>
- Maigne JY, Lazareth JP, Guerin Surville H, Maigne R. The lateral cutaneous branches of the dorsal rami of the thoraco-lumbar junction. An anatomical study on 37 dissections. *Surg Radiol Anatomy.* 1989;11(4):289-293
- Kuniya H, Aota Y, Saito T, Kamiya Y, Funakoshi K, Terayama H, Itoh M. Anatomical study of superior cluneal nerve entrapment. *J Neurosurg Spine.* 2013;19(1):76-80. <https://doi.org/10.3171/2013.4.SPINE12683>
- Kim K, Isu T, Morimoto D, Iwamoto N, Kokubo R, Mtsumoto J, Kitamura T, Sittitavornwong S, Falconer DS, Shah R, Brown N, Tubbs RS. Anatomic considerations for posterior iliac crest bone procurement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(10):1777-1788. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.03.008>
- Loubser L, Raath RP, VanSchoor 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.
- Tubbs RS, Levin MR, Loukas M, Potts EA, Cohen-Gadol AA. Anatomy and landmarks for the superior and middle cluneal nerves: application to posterior iliac crest harvest and entrapment syndromes. *J Neurosurg Spine.* 2010;13(3):356-359. <https://doi.org/10.3171/2010.3.SPINE09747>
- Iwanaga J, Simonds E, Patel M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Anatomic study of superior cluneal nerves: application to low back pain and surgical approaches to lumbar vertebrae. *World Neurosurg.* 2018;116:766-768. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.087>
- Zheng D, Lamer TJ. Idiopathic cluneal neuralgia successfully treated with radiofrequency nerve ablation: a case report. *A Pract.* 2019;12(10):352-355. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000922>
- 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;127:1228-1231. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.109>
- Iwanaga J, Simonds E, Vetter M, Patel M, Oskouian RJ, Tubbs RS. The inferior gluteal nerve often has a cutaneous branch: a discovery with application to hip surgery and targeting gluteal pain syndromes. *Clin Anat.* 2018;31(6):937-941. <https://doi.org/10.1002/ca.23232>
- Михайлов АН, Юрковский АМ, Назаренко ИВ. Алгоритм лучевой диагностики дистрофических поражений связок пояснично-крестцового отдела позвоночника при синдроме боли в нижней части спины: возможности сонографии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2018;(4):109-114. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/86>
- Iwamoto N, Isu T, Kim K, Chiba Y, Morimoto D, Matsumoto J, Isobe M. Treatment of low back pain elicited by superior cluneal nerve entrapment neuropathy after lumbar fusion surgery. *Spine Surg Relat Res.* 2017;1(3):152-157. <https://doi.org/10.22603/ssrr.1.2016-0027>
- Kim K, Isu T, Chiba Y, Iwamoto N, Yamazaki K, Morimoto D, Isobe M, Inoue K. Treatment of low back pain in patients with vertebral compression fractures and superior cluneal nerve entrapment neuropathies. *Surg Neuro Int.* 2015;6(24):619-621. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.170455>
- 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;87:250-254. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.043>
- Iwanaga J, Tubbs RS. Anatomic study of the superior cluneal nerve and its related groove on the iliac crest. *World Neurosurg.* 2019;125:925-928. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.210>
- 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;19:197-202.
- Chang V, Lin C-P, Lin C-S, Wu W-T, Karmakar MK, Özçakar L. Sonographic tracking of trunk nerves: essential for ultrasound-guided pain management and research. *J Pain Res.* 2017;10:79-88. <https://doi.org/10.2147/JPR.S123828>
- Лихачев СА, Кушнеров АИ, Черненко НИ. *Ультразвуковые паттерны поражения нервных стволов.* Москва, РФ: Медицина; 2014;2:21-29.
- 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):137-144. <https://doi.org/10.3233/BMR-2011-0287>
- Neufeld EA, Shen PY, Nidecker AE, Runner G, Bateni C, Tse G, Chin C. MR imaging of the lumbosacral plexus: a review of techniques and pathologies. *J Neuroimaging.* 2015;25:691-703. <https://doi.org/10.1111/jon.12253>

References

- 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;13(5):772-778. <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0324>
- Maigne JY, Lazareth JP, Guerin Surville H, Maigne R. The lateral cutaneous branches of the dorsal rami of the thoraco-lumbar junction. An anatomical study on 37 dissections. *Surg Radiol Anatomy.* 1989;11(4):289-293.
- Kuniya H, Aota Y, Saito T, Kamiya Y, Funakoshi K, Terayama H, Itoh M. Anatomical study of superior cluneal nerve entrapment. *J Neurosurg Spine.* 2013;19(1):76-80. <https://doi.org/10.3171/2013.4.SPINE12683>
- Kim K, Isu T, Morimoto D, Iwamoto N, Kokubo R, Mtsumoto J, Kitamura T, Sittitavornwong S, Falconer DS, Shah R, Brown N, Tubbs RS. Anatomic considerations for posterior iliac crest bone procurement. *J Oral Maxillofac*

Surg. 2013;71(10):1777-1788. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.03.008>

5. Loubser L, Raath RP, VanSchoor 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

6. Tubbs RS, Levin MR, Loukas M, Potts EA, Cohen-Gadol AA. Anatomy and landmarks for the superior and middle cluneal nerves: application to posterior iliac crest harvest and entrapment syndromes. *J Neurosurg Spine.* 2010;13(3):356-359. <https://doi.org/10.3171/2010.3.SPINE09747>

7. Iwanaga J, Simonds E, Patel M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Anatomic study of superior cluneal nerves: application to low back pain and surgical approaches to lumbar vertebrae. *World Neurosurg.* 2018;116:766-768. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.087>

8. Zheng D, Lamer TJ. Idiopathic cluneal neuralgia successfully treated with radiofrequency nerve ablation: a case report. *A Pract.* 2019;12(10):352-355. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000922>

9. 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;127:1228-1231. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.109>

10. Iwanaga J, Simonds E, Vetter M, Patel M, Oskouian RJ, Tubbs RS. The inferior gluteal nerve often has a cutaneous branch: a discovery with application to hip surgery and targeting gluteal pain syndromes. *Clin Anat.* 2018;31(6):937-941. <https://doi.org/10.1002/ca.23232>

11. Mihajlov AN, Yurkovskiy AM, Nazarenko IV. Algoritm luchevoj diagnostiki distroficheskikh porazhenij svyazok poyasnichno-krestcovogo otdela pozvonochnika pri sindrome boli v nizhnej chasti spiny: vozmozhnosti sonografii. *Health and Ecology Issues.* 2018;(4):109-114. (in Russ.). <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/86>

12. Iwamoto N, Isu T, Kim K, Chiba Y, Morimoto D, Matsumoto J, Isobe M. Treatment of low back pain elicited by superior cluneal nerve entrapment neuropathy after lumbar fusion surgery. *Spine Surg Relat Res.* 2017;1(3):152-157. <https://doi.org/10.22603/ssrr.1.2016-0027>

13. Kim K, Isu T, Chiba Y, Iwamoto N, Yamazaki K, Morimoto D, Isobe M, Inoue K. Treatment of low back pain in patients with vertebral compression fractures and superior cluneal nerve entrapment neuropathies. *Surg Neuro Int.* 2015;6(24):619-621. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.170455>

14. 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;87:250-254. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.043>

15. 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;125:925-28. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.210>

16. 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;19:197-202.

17. Chang V, Lin C-P, Lin C-S, Wu W-T, Karmakar MK, Özçakar L. Sonographic tracking of trunk nerves: essential for ultrasound-guided pain management and research. *J Pain Res.* 2017;10:79-88. <https://doi.org/10.2147/JPR.S123828>

18. Likhachev SA, Kushnerov AI, Chernenko NI. Ul'trazvukovye patterny porazheniya nervnykh stvolov. *Moskva, RF: Meditsina;* 2014;2:21-29. (in Russ.)

19. 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):137-144. <https://doi.org/10.3233/BMR-2011-0287>

20. Neufeld EA, Shen PY, Nidecker AE, Runner G, Bateni C, Tse G, Chin C. MR imaging of the lumbosacral plexus: a review of techniques and pathologies. *J Neuroimaging.* 2015;25:691-703. <https://doi.org/10.1111/jon.12253>

Информация об авторах / Information About the Authors

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

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

Назаренко Ирина Вячеславовна, к.м.н., декан медико-диагностического факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>; e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Письменная Евгения Игоревна, ассистент кафедры внутренних болезней № 3 с курсом лучевой диагностики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-545X>; e-mail: pismennikova.gsmu@gmail.com

Alexei M. Yurkovskiy, PhD (Med), Associate Professor at the Department of Internal Diseases No.3 with the course of Radiodiagnosics, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>; e-mail: yurkovsky@mail.ru

Anastasia S. Melnikova, Assistant Lecturer at the Department of Internal Diseases No.3 with the course of Radiodiagnosics, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5352-1307>; e-mail: koziavochka1991@mail.ru

Irina V. Nazarenko, PhD (Med), Dean of the Faculty of Diagnostic Medicine, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>; e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Evgeniya I. Pismennikova, Assistant Lecturer at the Department of Internal Diseases No.3 with the course of Radiodiagnosics, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-545X>; e-mail: pismennikova.gsmu@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

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

Received / Поступила в редакцию 10.12.2020

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 614.2:66]:330.341

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-3>

Особенности организации медицинской помощи работникам химической промышленности в современных социально-экономических условиях

© А. М. Островский

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Распад СССР и последующий экономический кризис негативно сказались на стабильности народно-хозяйственного комплекса, в том числе и здравоохранения. На постсоветском пространстве принцип преимущественной лечебно-профилактической помощи работникам промышленных предприятий, выдвинутый в период становления советской власти и оправдавший себя достигнутыми результатами в последующие десятилетия, постепенно стал утрачивать свою значимость. Свертывание промышленного здравоохранения проявилось в сокращении объемов медицинской помощи, оказываемой по производственному принципу. В данном обзоре освещены особенности организации медицинской помощи работникам химической промышленности на современном этапе социально-экономического развития общества. Поиск путей полноценного и исчерпывающего медицинского обслуживания работающего населения остается актуальной проблемой практически для всех государств.

Ключевые слова: производственно-обусловленная заболеваемость, работающее население, химическая промышленность, медицинская помощь.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Островский АМ. Особенности организации медицинской помощи работникам химической промышленности в современных социально-экономических условиях. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):19-24. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-3>

Features of the organization of medical care for chemical manufacturing employees in modern socioeconomic conditions

© Artsiom M. Ostrovsky

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

The collapse of the USSR and the subsequent economic crisis had a negative impact on the stability of the national economic complex, including health care. In the post-Soviet space, the principle of preferential medical and preventive care for workers of industrial enterprises, which was put forward during the formation of the Soviet power and justified itself by the outcomes in the following decades, has gradually begun to lose its significance. The curtailment of industrial health care has manifested in the reduction of the volume of medical care provided according to the occupational principle. This review highlights the features of the organization of medical care for chemical manufacturing employees at the current stage of the socioeconomic development of the society. The search for ways to provide full-fledged and comprehensive medical services to the working population remains an urgent problem for almost all states.

Key words: occupational morbidity, working population, chemical manufacturing, medical care.

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Ostrovsky AM. Features of the organization of medical care for chemical manufacturing employees in modern socioeconomic conditions. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):19-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-3>

Введение

В последние десятилетия для всех отраслей, занимающихся проблемами человека, приоритетным направлением стало повышение производственной безопасности за счет особого внимания к «человеческому фактору» [9]. Охрана здоровья работающих во вредных и опасных условиях труда является важнейшей целью нашего государства в области сохранения трудового потенциала страны, профилактики профессиональных заболеваний и производственного травматизма. Существенный вклад вносит постоянное совершенствование системы здравоохранения, ее модернизация в постоянно изменяющихся социально-экономических условиях.

Цель исследования

Проанализировать особенности организации медицинской помощи работникам химической промышленности на современном этапе социально-экономического развития общества.

Материал и методы

Изучены и проанализированы оригинальные публикации и обзоры литературы, содержащие информацию об особенностях организации медицинской помощи работникам химической промышленности в современных социально-экономических условиях.

Результаты и обсуждение

В последние десятилетия в Республике Беларусь, как и во многих странах мира, произошли изменения в социальной и экономической сферах жизни общества. Советская профилактическая медицина, основанная на принципах доступности, своевременности предоставления, а также достаточности в объеме и качестве, со временем утратила свои позиции. Все эти критерии, являясь критериями адекватности, служили основанием для оценки качества медицинской помощи, в том числе и работающему населению [6].

Постепенно и не в лучшую сторону изменилась и система оказания медицинской помощи работающему населению. Существовавшая в советские времена система лечебно-профилактической помощи работающему населению была представлена медико-санитарными частями предприятий и амбулаторно-поликлинической участковой сетью, так что работающие во вредных и опасных условиях труда имели двойное медицинское обслуживание: по месту прикре-

пления и месту работы [2]. К настоящему времени эта система в большинстве регионов страны была разрушена и лишь при отдельных крупных промышленных предприятиях сохранились медико-санитарные части.

Медицинская помощь работающим во вредных и опасных условиях труда на современном этапе социально-экономического развития предоставляется тремя основными формами:

- 1) оказание лечебно-профилактической помощи работающему населению медико-санитарной частью или здравпунктом на промышленном предприятии;

- 2) проведение профилактических медицинских осмотров организациями здравоохранения любой формы собственности при посредничестве страховой компании, с которой работодатель заключает договор;

- 3) проведение профилактических медицинских осмотров работников без участия страховой компании, напрямую в лечебно-профилактической организации.

По данным [12], производственная медицинская служба Республики Беларусь включает 52 амбулаторно-поликлинические организации, 32 медико-санитарные части, 100 здравпунктов, 16 диспансеров, 2 санатория, 25 санитарно-эпидемиологических организаций.

Как известно, ухудшение состояния здоровья работающих и развитие профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний связано с воздействием на их организм неблагоприятных условий производственной среды [6]. При этом наибольшую опасность для здоровья работников представляет химический фактор. Кроме того, он является одним из самых распространенных в числе неблагоприятных факторов на производстве. В Республике Беларусь его воздействию подвергаются до 32,5 % работающих и обуславливается около 13 % всей профессиональной патологии [7].

В списке причин возникновения профессиональных заболеваний лидируют конструктивно-технические проблемы и нарушение требований охраны труда, включая несовершенство оборудования и технологий производства, а также неприменение и недостаточная эффективность средств индивидуальной защиты. Все это открывает перспективы для совершенствования мер по первичной профилактике профессиональной заболеваемости [13].

Необходимо также отметить, что структура производственно-обусловленных заболеваний в последние годы обновляется. Так,

в перечень профессиональных заболеваний внесены координационный невроз, профессиональная офтальмопатия, варикозная болезнь, инсектная аллергия и другие нозологические единицы. Кроме того, на фоне снижения общего числа случаев инвалидности прослеживается тенденция увеличения удельного веса инвалидов трудоспособного возраста среди работников с впервые установленным профессиональным заболеванием, что приводит к значительным экономическим затратам и ранней потере трудовых ресурсов [17].

Профессиональные заболевания органа зрения весьма немногочисленны. К примеру, в Республике Башкортостан (Российская Федерация) они составляют лишь 0,5 % от всех зарегистрированных профзаболеваний. Абсолютное число лиц, состоящих на учете, с установленными хроническими профессиональными заболеваниями глаз в разные годы колебалось от 14 до 20 человек. По частоте развития первое место занимают катаракты, вызванные воздействием различных видов излучений (сварочного, теплового), реже – токсических веществ (тринитротолуол, комплексы токсических веществ, где ведущим токсикантом является ртуть). Реже встречаются аллергические заболевания глаз в виде конъюнктивита и кератоконъюнктивита. Острые случаи профессиональных заболеваний глаз практически не регистрируются. Даже такое распространенное патологическое состояние, как электроофтальмия, приводящая к временной нетрудоспособности на 1–3 дня, редко фиксируется в первичной медицинской документации и не было случаев, зарегистрированных в службе государственного санитарного надзора.

Оценка распространенности болезней глаза и его придаточного аппарата среди рабочих угольного разреза АО «Шубарколь Комир» (Казахстан), сгруппированные за 2006–2008 гг., позволила установить уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности по данному классу нозологии, равный $0,5 \pm 0,03$ случая на 100 работающих и $3,7 \pm 0,06$ дней на 100 работающих. Детальный анализ показателей латентных периодов зрительно-моторной реакции в динамике смены позволил выявить выраженное тормозное влияние со стороны зрительного анализатора в большей степени у рабочих, занятых управлением горной техникой [14], и у рабочих, занятых открытой добычей и обогащением хромовой руды [5].

В структуре нозологических форм заболеваемости с временной утратой трудоспо-

собности рабочих Донского горно-обогатительного комбината (Казахстан) удельный вес болезней глаза и его придаточного аппарата составил от 8,9 до 11,2 % [5].

В структуре профессиональных заболеваний электросварщиков на патологию органа зрения приходится до 8,9 % всех случаев. Распространенность заболеваний глаза и его придаточного аппарата у электросварщиков по данным периодических медицинских осмотров составляет $20,5 \pm 2,1$ %, что статистически значимо ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($36,2 \pm 2,5$ %) [8].

Общая заболеваемость работающих основного производства предприятий химической промышленности г. Кемерово (Российская Федерация) болезнями глаза и его придаточного аппарата составила $73,0 \pm 4,7$, заболеваемость с временной утратой трудоспособности — $59,7 \pm 6,4$, госпитализированная заболеваемость — $5,1 \pm 1,9$ на 1000 работающих [20].

Болезни глаза и его придаточного аппарата в структуре установленных диагнозов у работающих мужчин нефтеперерабатывающих предприятий Казахстана занимают 6,6 %, у работающих женщин — 6 %. Вместе с тем необходимо отметить, что у мужчин статистически достоверно чаще выявляется данная патология. Показатели заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата составляют $120 \pm 6,5$, по данным медосмотра — $132 \pm 6,8$ на 1000 рабочих. Эти заболевания чаще выявляют при медицинских осмотрах [19].

В свое время В. М. Анчутина [1] обратила внимание на высокой процент выявления глаукомы среди рабочих промышленных предприятий. В работах А. И. Тартаковской [15] и М. К. Брянцевой [3] есть сведения, что профессиональные поражения глаз наблюдаются у 67–69 % рабочих химических предприятий.

Заболеваемость органа зрения у рабочих целлюлозно-бумажной промышленности, по данным А. М. Бурцева [4], на 100 работающих составила 32,6 % на Скерловском комбинате и 15,8 % — на Сясьском комбинате (Российская Федерация). Причем учитывались лишь случаи с временной утратой трудоспособности.

Показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающих на Мозырском нефтеперерабатывающем заводе (Республика Беларусь) по классу «Болезни глаза и его придатков» в динамике составили: в 1998 г. — 1,6 случая и 14 дней на 100 рабо-

тающих, в 1999 г. — 1,7 случая и 17,8 дня, в 2000 г. — 1,2 случая и 14 дней соответственно [16, 18].

В динамике за последние годы в нашей стране наблюдается снижение количества случаев зарегистрированных профессиональных заболеваний. В структуре профессиональной патологии в Республике Беларусь по этиологическим группам основной удельный вес занимают заболевания от воздействия физических факторов, патология, обусловленная промышленными аэрозолями, а также заболевания, вызванные химическими и биологическими факторами [13, 17]. В нозологической структуре первичной профессиональной заболеваемости по количеству случаев лидируют нейросенсорная тугоухость, профессиональный бронхит, производственные интоксикации и туберкулез органов дыхания [17].

На сегодняшний день уровень диагностики профессиональной заболеваемости при проведении профилактических медицинских осмотров в масштабах республики по-прежнему остается на невысоком уровне [17]. Более трех четвертей диагнозов профессиональных заболеваний в основном устанавливается Республиканским центром профпатологии [13]. Многие врачи первичного звена здравоохранения республики не имеют специальной подготовки по профпатологии, что также способствует низкой диагностике ранних признаков профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний.

С другой стороны, пациенты активно начинают обращаться в специализированные (профпатологические) медицинские центры после увольнения, когда заболевания переходят в хроническую форму с частыми обострениями, формируя стойкие необратимые синдромы. Нередко изначально на рабочие места с вредными и опасными условиями труда принимаются работники с уже имеющимися хроническими заболеваниями, которым противопоказаны работы в условиях действия вредных и опасных производственных факторов.

Кроме того, следует отметить ухудшение санитарно-эпидемиологического контроля со стороны Центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья за организацией обязательных медицинских осмотров работодателями. Несвоевременный контроль за проведением профилактических медицинских осмотров, рациональным трудоустройством работников с выявленными заболеваниями способствует формированию

частичной или полной утраты трудоспособности работающих [2].

Нужно отметить и то, что, ранняя диагностика профессиональных заболеваний не выгодна ни работодателю, ни работнику, который боится потерять работу. Сложившаяся ситуация наносит ощутимый урон трудовым ресурсам в целом, негативно отражаясь в конечном итоге и на демографических показателях страны, и на состоянии здоровья нации [10].

Основу медицинской профилактики профессиональных заболеваний составляет диспансерное наблюдение за работниками, контактирующими с профессиональными вредностями. Немаловажное значение также имеет обновление и модернизация медицинских служб на производстве и создание новых организационных форм профпатологической помощи работающим, которые не имеют возможность обслуживаться в медико-санитарной части или здравпункте предприятия.

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 19 января 2021 г. № 28 утверждена государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь на 2021–2025 годы» [11], основной целью которой является создание условий для улучшения здоровья населения с охватом всех этапов его жизни, а также повышения качества и доступности услуг системы здравоохранения. К настоящему времени создана сеть организаций здравоохранения, проводится оптимизация финансовых ресурсов, совершенствуется система контроля качества медицинских услуг. И очень важно на данном этапе правильно и эффективно организовать медицинскую помощь работающему населению с учетом концепции реформирования системы здравоохранения республики. Принимая во внимание тот факт, что большая часть работающих во вредных и опасных условиях труда обслуживается амбулаторно-поликлиническими организациями здравоохранения по месту прикрепления, необходимо создать структурно-функциональное подразделение первичного уровня оказания медицинской помощи работающим и включить врача общей практики в общую схему оказания медицинской помощи данному контингенту.

С этой целью необходима разработка модели системы оказания медицинской помощи работающим, которая включала бы в себя первичную, специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь.

Для оказания медицинской помощи работающему населению на первичном уровне необходимо вовлечение врача общей практики, а на уровне специализированной медицинской помощи – введение должности врача-профпатолога центров специализированной медицинской помощи. Разграничение медицинской помощи работающему населению по уровням может обеспечиваться организациями здравоохранения, которые будут привлечены для обеспечения функционирования данной системы.

Целесообразно разработать и внедрить в систему подготовки врачей общей практики модули по профессиональной патологии и

разработать соответствующие программы повышения квалификации и переподготовки.

Заключение

Таким образом, «классический» принцип дополнительного и преимущественного медицинского обслуживания работников промышленных предприятий, получивший в свое время широкую реализацию, должен оставаться основополагающим в промышленном здравоохранении нашей республики и на современном этапе ее социально-экономического развития.

Список литературы

1. Анчутин ВМ. Опыт работы консультативного глаукомного кабинета по выявлению глаукомы среди рабочих промышленных предприятий г. Иркутска. *Профессиональная патология органа зрения*. 1977;140:12–14.
2. Басанец АВ, Лубянова ИП, Тимошина ДП. Профзахворюванність – актуальна проблема сучасності. *Охрана труда*. 2011;(2):42–45.
3. Брянцева МК. Производственные повреждения глаз и их профилактика. В: *Материалы II Всероссийской конференции офтальмологов*. Горький, СССР; 1960. р. 117–119.
4. Бурцев АМ. Производственный травматизм и борьба с ним на Окуловском целлюлозно-бумажном комбинате. *Советское здравоохранение*. 1964;(9):23–26.
5. Жалымбетов МК. *Разработка безопасного стажа и прогнозирование нарушения здоровья рабочих хромового производства с позиции профессиональных рисков*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Караганды, Казахстан; 2010. 38 с.
6. Измеров НФ. *Национальный проект «Здоровье» – роль медицины труда*. 2007;12:4–11.
7. Кулеша ЗВ. Состояние здоровья лиц, работающих на химическом производстве. В: *Труды молодых ученых*: сб. науч. работ. Минск, Беларусь: МГМИ; 2000. с. 84–87.
8. Кусраева ЗС. *Оценка профессионального риска при современных методах электродуговой сварки и резки металлов*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, РФ; 2011. 23 с.
9. Леонова ЕС. *Концептуальные основы реформирования офтальмологической помощи и разработка организационной модели системы охраны зрения работников ОАО «Российские железные дороги»*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, РФ; 2012. 49 с.
10. Лубянова ИП, Тимошина ДП. Усовершенствование организации и проведения медицинских осмотров – актуальная проблема медицины труда. В: *Медицина труда. Здоровье работающего населения: достижения и перспективы*: тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием. Санкт-Петербург, РФ: СПб МАПО; 2009. с. 42–45.
11. О Государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы: постановление Совмина Респ. Беларусь, 19.01.2021 № 28 [Электронный ресурс]. Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. [Дата обращения: 2021 Апрель 13]. Режим доступа: https://pravo.by/upload/docs/op/C22100028_1611349200.pdf
12. Пилищевич АН. Организация медицинской помощи работникам промышленных предприятий. В: *Общественное здоровье и здравоохранение*: учеб. пособие. Минск, Беларусь: Новое знание; 2015. с. 589–601.
13. Ракевич АИ. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости в Республике Беларусь. В: *Безопасные условия труда для работников здравоохранения – залог качества общественного обслуживания*: материалы международного семинара. Минск, Беларусь: Республиканский комитет Белорусского профсоюза работников здравоохранения; 2009. с.30–38.
14. Сембаев ЖХ. *Физиологические аспекты донозологической диагностики и системный подход к управлению здоровьем горнорабочих вахтовой организации труда с позиции профессиональных рисков*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Караганды, Казахстан; 2010. 38 с.
15. Тартаковская АИ. *Патогенез, клиника и лечение тяжелых химических ожогов глаз (Клинико-экспериментальное исследование)*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, СССР, 1969. 32 с.
16. Федорович СВ. Здоровье и роль медосмотров на Мозырском нефтеперерабатывающем заводе. В: *Здоровье и окружающая среда*: сб. науч трудов. Минск, Беларусь: УП «Технопринт»; 2001. с. 356–358.
17. Федорович СВ, Арсентьева НЛ, Маркова АГ, Дойлидо ИЛ. О профессиональной заболеваемости в Республике Беларусь. В: *Кафедра гигиены и медицинской экологии БелМАПО – 60 лет (история, итоги и перспективы деятельности)*: сборник материалов науч.-практ. конф. Минск, Беларусь: БелМАПО; 2009. с.119–121.
18. Федорович СВ, Микшас ВП, Садовская СА, Пилькевич РН, Цыганкова ОА, Потапенко ГС. Состояние здоровья работающих на Мозырском нефтеперерабатывающем заводе. В: *Здоровье и окружающая среда*: сб. науч трудов. Минск, Беларусь: УП «Технопринт»; 2001. с. 366–370.
19. Шегирбаева КБ. *Гигиенические факторы формирования здоровья и разработка модели управления здоровьем работающего населения (на примере нефтеперерабатывающих предприятий Казахстана)*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Бишкек, Кыргызстан; 2011. 46 с.
20. Штернис ТА. *Условия жизни, состояние здоровья и медицинская активность работающих на химических производствах*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, РФ; 2006. 22 с.

References

1. Anchutina VM. Opyt raboty konsultativnogo glaukomnogo kabineta po vyyavleniyu glaukomy sredi rabochikh promyshlennykh predpriyatiy g. Irkutsk. *Professional'naya Patologiya Organa Zreniya*. 1977;140. p. 12–14. (in Russ.)
2. Basanets AV, Lubyanova IP, Timoshina DP. Profzakhvoryuvannost' – aktual'naya problema suchasnosti. *Okhrana Truda*. 2011;(2):42–45. (in Russ.)
3. Bryantseva MK. Proizvodstvennye povrezhdeniya glaz i ikh profilaktika. V: *Materialy II Vserossiyskoy konferentsii uftal'mologov*. Gor'kiy, SSSR;1960. p. 117–119. (in Russ.)
4. Burtsev AM. Proizvodstvennyy travmatizm i bor'ba s nim na Okulovskom tsellyulozno-bumazhnom kombinat. *Sovetskoe Zdravookhranenie*. 1964;(9):23–26. (in Russ.)
5. Zhalimbetov MK. *Razrabotka bezopasnogo stazha i prognozirovaniye narusheniya zdorov'ya rabochikh khromovogo proizvodstva s pozitsii professional'nykh riskov*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Karagandy, Kazakhstan; 2010. 38 p.
6. Izmerov NF. Natsional'nyy proekt «Zdorov'e» – rol' meditsiny truda. *Meditsina Truda I Promyshlennaya Ekologiya*. 2007;12:4–11. (in Russ.)
7. Kulesha ZV. Sostoyaniye zdorov'ya lits, rabotayushchikh na khimicheskoy proizvodstve. V: *Trudy molodykh uchenykh*: sb. nauch. rabot. Minsk, Belarus': MGMI; 2000. p. 84–87. (in Russ.)
8. Kusraeva ZS. *Otsenka professional'nogo riska pri sovremennykh metodakh elektrodugovoy svarki i rezki metallov*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, RF; 2011. 23 p. (in Russ.)
9. Leonova ES. *Kontseptual'nye osnovy reformirovaniya oftal'mologicheskoy pomoshchi i razrabotka organizatsionnoy modeli sistemy okhrany zreniya rabotnikov OAO «Rossiyskie zheleznye dorogi»*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moskva, RF; 2012. 49 p. (in Russ.)
10. Lubyanova IP, Timoshina DP. Usovershenstvovaniye organizatsii i provedeniya meditsinskikh osmotrov – aktual'naya problema meditsiny truda. V: *Meditsina truda. Zdorov'e rabotayushchego naseleniya: Dostizheniya i perspektivy*: Tezisy dokladov Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Sankt-Peterburg, RF: SPb MAPO; 2009. p. 42–45. (in Russ.)
11. O Gosudarstvennoy programme «Zdorov'e naroda i demograficheskaya bezopasnost'» na 2021–2025 gody: Postanovleniye Sovmina Resp. Belarus', 19.01.2021 № 28 [Elektronnyy resurs]. Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus'. – Minsk, 2021. [Date of access: 2021 April 13]. Available from: https://pravo.by/upload/docs/op/C22100028_1611349200.pdf (in Russ.)
12. Pilipsevich AN. Organizatsiya meditsinskoy pomoshchi rabotnikam promyshlennykh predpriyatiy. V: *Obshchestvennoye zdorov'e i zdravookhraneniye*: ucheb. posobie. Minsk, Belarus': Novoye znanie; 2015. p. 589–601. (in Russ.)
13. Rakevich AI. Sostoyaniye usloviy truda i professional'noy zaboлеваemosti v Respublike Belarus'. V: *Bezopasnyye usloviya truda dlya rabotnikov zdravookhraneniya – zalog kachestvennogo obshchestvennogo obsluzhivaniya*: materialy mezhdunarodnogo seminara. Minsk, Belarus': Respublikanskiy komitet Belorusskogo profsoyuzna rabotnikov zdravookhraneniya; 2009. p. 30–38. (in Russ.)
14. Sembaev ZhKh. *Fiziologicheskie aspekty donozologicheskoy diagnostiki i sistemnyy podkhod k upravleniyu zdorov'em gornorabochikh vakhtovoy organizatsii truda s pozitsii professional'nykh riskov*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Karagandy, Kazakhstan; 2010. 38 p. (in Russ.)
15. Tartakovskaya AI. *Patogenez, klinika i lecheniye tyazhelykh khimicheskikh ozhogov glaz (Kliniko-eksperimental'noye issledovaniye)*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moskva, SSSR, 1969. 32 p. (in Russ.)
16. Fedorovich SV. Zdorov'e i rol' medosmotrov na Mozyrskom neftepererabatyvayushchem zavode. V: *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*: sb. nauch. trudov. Minsk, Belarus': UP «Tekhnoprint»; 2001. p. 356–358. (in Russ.)
17. Fedorovich SV, Arsent'eva NL, Markova AG, Doylido IL. O professional'noy zaboлеваemosti v Respublike Belarus'. V: *Kafedra gigieny i meditsinskoy ekologii BelMAPO – 60 let (istoriya, itogi i perspektivy deyatelnosti)*. sbornik materialov nauch.-prakt. Minsk, Belarus': BelMAPO; 2009. p. 119–121. (in Russ.)
18. Fedorovich SV, Mikshas VP, Sadovskaya SA, Pil'kevich RN, Tsygankova OA, Potapenko GS. Sostoyaniye zdorov'ya rabotayushchikh na Mozyrskom neftepererabatyvayushchem zavode. V: *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*: sb. nauch. trudov. Minsk, Belarus': UP «Tekhnoprint»; 2001. p. 366–370. (in Russ.)
19. Shegirbaeva KB. *Gigienicheskie faktory formirovaniya zdorov'ya i razrabotka modeli upravleniya zdorov'em rabotayushchego naseleniya (na primere neftepererabatyvayushchikh predpriyatiy Kazakhstana)*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Bishkek, Kyrgyzstan; 2011. 46 p. (in Russ.)
20. Shternis TA. *Usloviya zhizni, sostoyaniye zdorov'ya i meditsinskaya aktivnost' rabotayushchikh na khimicheskikh proizvodstvakh*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kemerovo, RF; 2006. 22 p. (in Russ.)

Информация об авторе / Information About the Author

Островский Артем Михайлович, м.м.н., старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1729-9750>; e-mail: Arti301989@mail.ru

Artsiom M. Ostrovsky, MSc (Med), Senior Lecturer at the Department of Public Health and Health with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1729-9750>; e-mail: Arti301989@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Островский Артем Михайлович
e-mail: Arti301989@mail.ru

Artsiom M. Ostrovsky
e-mail: Arti301989@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 13.04.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 616.345-006.6-089.163

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-4>

Предоперационная механическая подготовка толстой кишки в хирургии колоректального рака

© А. П. Дятлов^{1,2}, И. В. Михайлов¹, В. А. Кудряшов², К. А. Гнедько¹¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать данные литературных источников об эффективности предоперационной механической подготовки кишечника (МПК) и провести на основе собственных данных сравнительный анализ непосредственных результатов МПК у пациентов, оперированных по поводу рака правых отделов ободочной кишки.

Материалы и методы. Проведен обзор литературных источников, посвященных применению МПК и ретроспективный анализ непосредственных результатов оперативных вмешательств по поводу рака правых отделов ободочной кишки у 349 пациентов с применением препаратов полиэтиленгликоля (ПЭГ) в качестве МПК (n = 186) и без использования ПЭГ (n = 163).

Результаты. Частота осложнений у пациентов I и II группы составила 6,7 и 9,8 % (p > 0,05), несостоятельность анастомоза — 0,6 и 1,6 % (p > 0,05), послеоперационная летальность — 1,2 и 1,6 % (p > 0,05), средняя продолжительность послеоперационного периода — 14,9 и 12,1 дня соответственно (p > 0,05).

Заключение. Применение предоперационной МПК препаратами ПЭГ не приводит к улучшению непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с раком правой половины ободочной кишки.

Ключевые слова: механическая подготовка кишечника, колоректальный рак, полиэтиленгликоль, несостоятельность анастомоза.

Вклад авторов: Дятлов А.П.: обзор литературы по теме исследования, сбор материала, составление базы данных, анализ и статистическая обработка полученных данных, редактирование, утверждение рукописи в печать; Михайлов И.В.: обзор литературы по теме исследования, составление базы данных, анализ и статистическая обработка полученных данных, редактирование, утверждение рукописи в печать; Кудряшов В.А.: обзор литературы по теме исследования, анализ и статистическая обработка полученных данных; Гнедько К.А.: обзор литературы по теме исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дятлов АП, Михайлов ИВ, Кудряшов ВА, Гнедько КА. Предоперационная механическая подготовка толстой кишки в хирургии колоректального рака. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):25–32. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-4>

Preoperative mechanical large bowel preparation in colorectal cancer surgery

© Alexandr P. Dyatlov^{1,2}, Igor V. Mikhailov¹, Vadim A. Kudryashov², Kseniya A. Gned'ko¹¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus²Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to analyze literature data on the effectiveness of preoperative mechanical bowel preparation (MBP), and on the basis of our own data to perform a comparative analysis of immediate MBP results in patients operated on right-sided colon cancer.

Materials and methods. We reviewed literature data relevant to the use of MBP and performed a retrospective analysis of the immediate results of surgical interventions on right-sided colon cancer in 349 patients having undergone MBP with polyethylene glycol (PEG) compounds (n = 186) and without the use of PEG (n = 163).

Results. The incidence rates of complications in the patients of groups I and II were 6.7 % and 9.8 % (P>0.05), anastomotic leak rates were 0.6 % and 1.6 % (P>0.05), postoperative death rates — 1.2 % and 1.6 %

($P > 0.05$), the average durations of the postoperative period were 14.9 and 12.1 days, respectively ($P > 0.05$).
Conclusion. The use of preoperative MBP with PEG compounds does not result in enhancing the immediate results of the surgical treatment of patients with right-sided cancer.

Key words: *mechanical bowel preparation, colorectal cancer, polyethylene glycol, anastomotic leak.*

Author contributions: Dyatlov A.P.: literature review on the research topic, collection of material, compilation of database, analysis and statistical processing of the obtained data, editing, approval of the manuscript for publication; Mikhailov I.V.: literature review on the research topic, compilation of database, analysis and statistical processing of the data obtained, editing, approval of the manuscript for publication; Kudryashov V.A.: literature review on the research topic, analysis and statistical processing of the obtained data; Gned'ko K.A.: literature review on the research topic.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Dyatlov AP, Mikhailov IV, Kudryashov VA, Gned'ko KA. Preoperative mechanical large bowel preparation in colorectal cancer surgery. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):25–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-4>

Введение

Предоперационная механическая подготовка (МПК) традиционно применяется для эвакуации содержимого кишечника перед плановыми хирургическими вмешательствами по поводу колоректальной патологии. Теоретически, удаление кишечного содержимого может уменьшить давление в просвете кишки, снизить ишемию в области анастомоза из-за перерастяжения кишечной стенки, снизить уровень бактериальной контаминации в области операционного поля и, таким образом, снизить риск развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений и несостоятельности межкишечных анастомозов [1]. Под МПК обычно понимают пероральное использование осмотических препаратов, слабительных, оказывающих воздействие на рецепторы толстой кишки, а также их комбинацию [2, 3]. При лапароскопических операциях гораздо легче проводить хирургические манипуляции на пустой кишке, чем в случае заполнения ее каловыми массами. Использование МПК также значительно облегчает работу хирургу в случае, когда возникает необходимость пропальпировать пораженный участок кишки [4]. Однако результаты ряда клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют об отсутствии влияния МПК на результаты хирургических вмешательств [5, 6, 7]. Крупные мультицентровые исследования не выявили различий частоты несостоятельности анастомоза и раневой инфекции в группах с механической подготовкой и без таковой [2, 8, 9, 10]. Некоторые клинические исследования, включая метаанализ, проведенный K.F. Güenaga в 2011 году, напротив, выявили тенденцию к увеличению частоты инфекционных ослож-

нений у пациентов, которых готовили к оперативному вмешательству с использованием МПК [3, 10, 11, 12]. Следует отметить, что очистительные клизмы не рассматриваются авторами как способ МПК. В ряде исследований отмечается использование очистительных клизм у пациентов контрольных групп «без МПК» [3]. В некоторых исследованиях использовались сочетания различных слабительных с очистительными клизмами [2]. Однако при применении клизм также происходит механическое воздействие на каловые массы и эвакуация кишечного содержимого. Отсутствие учета данного фактора может оказывать влияние на интерпретацию результатов исследований.

Многие клинические исследования не учитывают локализацию опухоли и зону резекции толстой кишки [10, 13, 14]. При этом можно предположить существенную разницу в эффективности МПК у пациентов с разной локализацией колоректального рака. При опухолях левой половины ободочной и прямой кишки использование препаратов полиэтиленгликоля или их комбинацию с другими средствами, по мнению ряда авторов, представляется более целесообразным [15], так как каловые массы могут создать значительную механическую нагрузку на анастомоз, тогда как при операциях на правых отделах ободочной кишки, завершаемых формированием илеотрансверзоанастомоза, содержимое толстой кишки находится дистальнее анастомоза и, теоретически, не должно оказывать значительного влияния на заживление последнего. Поэтому результаты ряда исследований, включающих преимущественно пациентов с правосторонней локализацией опухоли, свидетельствующих об отсутствии преимуществ МПК [6, 7], вряд

ли можно распространять на все случаи колоректального рака.

Цель исследования

Проанализировать данные литературных источников об эффективности предоперационной механической подготовки кишечника и провести сравнительный анализ непосредственных результатов МПК у пациентов, оперированных по поводу рака правой половины ободочной кишки.

Препараты, применяемые для МПК

Препараты, применяемые для механической подготовки кишечника, разделяют на несколько групп: 1) осмотические солевые препараты (абсорбируемые), представленные в виде таблеток натрия фосфата («Visicol», «OsmoPrep»), растворов натрия фосфата («Fleet») и магния цитрата; 2) неабсорбируемые осмотические препараты («NuLYTELY», «GoLytely», «Colyte», «TriLyte», «Fortrans», «MoviPrep» и другие), действующим веществом в которых выступает ПЭГ; 3) слабительные средства контактного действия («Bisacodyl», «Picolax»); 4) комбинированные препараты — осмотические вещества совместно с веществами контактного действия («CitraFleet», «PicoPrep») [16, 17].

Солевые слабительные являются гиперосмотическими растворами, в силу чего их применение сопровождается секрецией жидкости в просвет кишечника, всасыванием электролитов и может приводить к нарушению водно-электролитного баланса, что особенно неблагоприятно для пожилых пациентов с выраженной соматической патологией [16].

Наиболее широко применяются для МПК препараты ПЭГ, которые представляют собой длинные линейные полимеры этиленгликоля. Препарат проходит по ЖКТ, не всасываясь и удерживая жидкость в просвете кишечника за счет высокого осмотического давления, однако может приводить к вымыванию из организма электролитов или жидкости. Стандартно используются растворы ПЭГ объемом 4 л, что не всегда удовлетворительно переносится пациентами, в связи с чем используются более концентрированные препараты меньшего объема, требующие дополнительного приема воды (Moviprep) [1]. С целью нивелирования негативного влияния на водно-электролитный баланс (вымывание электролитов) применяются электролитные растворы ПЭГ. За счет наличия небольшой концентрации солей, не превышающей 22,8 г на подготовку, ПЭГ-электролитный

раствор является изоосмотическим и не оказывает влияния на электролитный состав плазмы крови [16, 17].

Наблюдаются небольшие различия при подготовке кишечника с использованием различных типов растворов. Примером могут служить данные проспективного рандомизированного исследования, проведенного Т. McKenna et al. [1]. Авторы провели слепое клиническое исследование, в котором участвовали 136 пациентов. В данном исследовании оценивалось влияние на степень кишечной подготовки препаратов ПЭГ различных объемов (238 г ПЭГ + 1,9 л сбалансированного электролитного раствора «Gatorade» и 236 г ПЭГ + 4 л раствора электролитов). Степень подготовки оценивалась по Бостонской шкале подготовки кишечника (Boston Bowel Preparation Scale) во время колоноскопии. Согласно шкале BBPS, не было выявлено значительных отличий в степени кишечной подготовки данными методами. Однако метод с использованием раствора Gatorade получил более высокую оценку самих пациентов [1].

С целью повышения эффективности МПК с применением раствора ПЭГ у взрослых можно использовать две стратегии: добавление агентов, стимулирующих рецепторы кишки (бисакодила), прокинетических препаратов (метоклопрамид) и разделение дозы (прием препарата вечером накануне и утром в день операции). Последний подход проблематично использовать в клиниках, где практикуется подход «ничего через рот» в день операции [17].

Результаты хирургического лечения пациентов с использованием МПК (по данным литературных источников)

Большинство проведенных на данный момент исследований не показывают улучшения результатов хирургического лечения в группах пациентов с использованием МПК [1–3, 8–11]. Напротив, в группах пациентов без МПК было замечено более раннее возобновление перистальтики кишки и сокращение периода пребывания пациентов в стационаре после оперативного вмешательства [1, 11], частота послеоперационных осложнений либо была меньше, чем в группах с МПК [3, 11], либо не отличалась [2, 8, 9, 10]. Так, в исследовании Т. Yamada, проведенном в 2014 году, сравнивали группы с МПК препаратами ПЭГ и без МПК. Полученные данные указывают на увеличение послеоперационных осложнений в группе, где подготовка кишечника проводилась с использованием препа-

ратов ПЭГ [5]. Исследование Y.W. Kim et al. в 2014 году учитывало локализацию опухоли. В группе пациентов без МПК при правосторонней локализации очистительная клизма не применялась вообще, а при левосторонней — 1 очистительная клизма накануне операции. Авторы наблюдали увеличение послеоперационных осложнений у пациентов в группе с МПК, особенно при правосторонней локализации опухоли [18].

Несмотря на многочисленные сообщения, подтверждающие безопасность проведения операций на ободочной и прямой кишке без механической подготовки, врачи по всему миру не спешат отказываться от данного метода. Исследование 2011 года среди новозеландских и австралийских колопроктологических хирургов показало, что лишь 28 % врачей отказались от использования МПК перед операциями на ободочной кишке [19].

Разделение мнений в отношении эффективности МПК можно объяснить неоднозначностью результатов имеющихся исследований. Противоречивость в исследованиях касается двух аспектов. Первым является то, что многие зарубежные авторы не учитывают проведение очистительных клизм как в сочетании с МПК, так и в контрольных группах [5, 20]. Вторым моментом, затрудняющим оценку результатов МПК, является включение в исследуемые группы пациентов без учета локализации опухоли. При этом известно, что илеотрансверзоанастомоз более надежен, чем толстокишечный, следовательно, частота несостоятельности в первом случае ниже. Данный факт обязательно должен учитываться при разделении групп для исследования качества предоперационной подготовки. В исследовании J. Sasaki (2012) были включены пациенты с опухолями ободочной кишки на протяжении от слепой до сигмовидной кишки. В исследовании сравнивались отдельно результаты полостных и лапароскопических операций, а также оценивалась моторика кишечника при помощи использования рентгенконтрастных препаратов. По результатам не было выявлено значительного различия между группами без МПК и с МПК с точки зрения послеоперационных осложнений. Хотя следует отметить, что при открытых операциях частота несостоятельности анастомозов была равной вне зависимости от способа подготовки кишки, а в случае лапароскопических вмешательств данный показатель был выше в группе с МПК [13].

В исследовании H. Yanjie (2017) получено ухудшение результатов лечения пациентов

при проведении МПК, при этом локализация опухоли также не учитывалась. Частота раневых осложнений и внутрибрюшной инфекции была выше в группе с МПК ($p < 0,05$), зафиксирован 1 случай несостоятельности анастомоза в группе с МПК ($p > 0,05$) [14].

Таким образом, среди препаратов, применяемых для МПК, согласно данным литературных источников, наиболее безопасными и эффективными являются электролитные растворы ПЭГ [1-3, 5, 8, 9, 11, 16, 17]. Однако данные о результатах хирургических операций на толстой кишке с использованием МПК неоднозначны. Большинство авторов указывает на отсутствие эффективности МПК или ухудшение результатов хирургического лечения, в сравнении с пациентами, подготовка которых проводилась с использованием очистительных клизм. При этом многие исследования не учитывают локализацию опухоли [13, 14].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ непосредственных результатов лечения 349 пациентов, оперированных по поводу рака правых отделов ободочной кишки в абдоминальном хирургическом отделении Гомельского областного клинического онкологического диспансера. Создана база данных MS Access. I группу составили 163 пациента, последовательно оперированные в период с 2001 по 2005 год, у которых в качестве метода предоперационной подготовки кишечника применялись очистительные клизмы (выполнялись 2 клизмы вечером накануне дня операции и 2 — утром в день операции). II группу составили 186 пациентов, которым проводилась МПК при помощи препаратов ПЭГ (оперированы в период с 2015 по 2017 год). Пациенты принимали 4 л раствора ПЭГ с 15.00 накануне дня операции. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст пациентов I и II групп составил $63,2 \pm 11,0$ и $68,7 \pm 11,3$ года ($p > 0,05$), минимальный — 17 и 18 лет, максимальный — 85 и 93 года соответственно. Мужчин в I группе было 70 (43 %), женщин — 93 (57 %); во II группе мужчин — 79 (42,8 %), женщин — 107 (57,2 %) ($p > 0,05$). Распределение пациентов исследуемых групп по стадиям опухолевого процесса представлено в таблице 1. Во обеих группах преобладали пациенты со II стадией КРР.

Осложненное течение опухолевого процесса наблюдалось у 13 (7,9 %) пациентов I группы и 9 (4,8 %) — II группы соответствен-

но ($p > 0,05$). Паратуморозные абсцессы и инфильтраты наблюдались у 6 (3,6 %) и 4 (2,2 %) пациентов I и II группы, свищи — у 2 (1,2 %) и 1 (0,5 %), кишечная непроходимость — у 4

(2,4 %) и 3 (1,6 %) соответственно ($p > 0,05$). Зафиксирован также 1 случай перфорации опухоли (0,6 %) в I группе.

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям опухолевого процесса

Стадии	I группа		II группа		χ^2	p
	n	%	n	%		
I	6	3,7	10	5,3	0,57	0,45
II	109	66,8	116	62,5	0,77	0,38
III	28	17,2	38	20,4	0,59	0,44
IV	20	12,3	22	11,8	0,02	0,9
Всего	163	100	186	100	—	—

В обеих группах были выполнены резецирующие операции. При анализе результатов оценивали частоту развития несостоятельности анастомоза (клинически) и гнойно-септических осложнений, общую частоту осложнений, длительность госпитализации пациентов и длительность послеоперационного периода.

Результаты и обсуждение

В структуре оперативных вмешательств у пациентов обеих групп преобладала правосторонняя гемиколэктомия. Данная операция выполнена в 147 (90,1 %) случаях в основной группе и в 168 (90,3 %) случаях — в контрольной ($p > 0,05$), расширенная правосторонняя гемиколэктомия проведена у 2 (1,2 %) и 6 (3,2 %) пациентов соответственно

($p > 0,05$), резекция поперечной ободочной кишки — у 14 (8,6 %) и 12 (6,5 %) ($p > 0,05$). Паллиативный характер операции носили у 20 (13,6 %) и 30 (17,8 %) пациентов I и II групп соответственно ($p > 0,05$), наличие резидуальной опухоли чаще было обусловлено нерезектабельными метастазами в печени.

В обеих группах встречались пациенты с местно-распространенными опухолями и с другой хирургической патологией. Доля комбинированных операций у пациентов I и II групп составила 14,1 и 17,7 % ($p > 0,05$), симультанных операций — 4,9 и 6,5 % соответственно ($p > 0,05$).

Осложнения в послеоперационном периоде развились у 6,7 % пациентов I группы и у 9,8 % II группы. Структура осложнений представлена в таблице 2.

Таблица 2. Структура послеоперационных осложнений у пациентов исследуемых групп

Осложнения	I группа		II группа		χ^2	p
	n	%	n	%		
Несостоятельность анастомоза	1	0,6	3	1,6	0,75	0,382
Перитонит при состоятельных швах	3	1,8	3	1,6	0,03	0,871
Нагноение послеоперационной раны	7	4,2	10	5,4	0,2	0,640
Прободная гастродуоденальная язва	2	1,2	1	0,5	0,48	0,487
Кишечная непроходимость	1	0,6	4	2,1	1,41	0,228
Внутрибрюшное кровотечение	3	1,8	3	1,6	0,03	0,871
ЖКК	1	0,6	2	1	0,21	0,642
Псевдомембранозный колит	—	—	1	0,5	0,87	0,349
Эвентрация кишечника	2	1,2	2	1	0,02	0,895
ТЭЛА	—	—	2	1	1,74	0,185
ОНМК	1	0,6	—	—	1,14	0,285
Пневмония	—	—	1	0,5	0,87	0,349
Другие	2	1,2	2	1	0,02	0,895
Всего	23	14,1*	34	18,3*	1,11	0,294

Примечания: ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; * — у ряда пациентов наблюдалось 2 и более осложнения

Таким образом, статистически значимых различий в частоте и структуре послеоперационных осложнений у пациентов исследуемых групп не наблюдалось. Частота гнойно-септических осложнений в группах составила 6,7 и 8,6 % ($p > 0,05$). Отмечена некоторая тенденция к повышению частоты несостоятельности межкишечного анастомоза у пациентов II группы. Длительность госпитализации у пациентов I группы составила в среднем $18,4 \pm 6,4$ дня, у пациентов II группы — $14,6 \pm 4,6$ ($p > 0,05$), средняя продолжительность послеоперационного периода — 14,9 и 12,1 соответственно ($p > 0,05$).

От послеоперационных осложнений умерли 2 (1,2 %) пациента I группы и 3 (1,6 %) пациента II группы ($p > 0,05$). В I группе пациенты умерли от разлитого перитонита на фоне несостоятельности илеотрансверзоанастомоза. Причиной летальных исходов у пациентов II группы явился в 2 случаях разлитой перитонит на фоне несостоятельности анастомоза и в 1 случае — ТЭЛА.

Выводы

Среди препаратов, применяемых для МПК, согласно данным литературных источников, наиболее безопасными и эффективными являются электролитные растворы ПЭГ [1-3, 5, 8, 9, 11, 17]. Однако использование

данных препаратов с целью предоперационной подготовки кишечника перед хирургическими вмешательствами дает неоднозначные результаты. Большинство исследований демонстрирует отсутствие эффективности МПК или ухудшение результатов хирургического лечения, в сравнении с пациентами, которым МПК не проводилась. При этом многие исследования не учитывают локализацию опухоли [13, 14]. Предоперационная МПК продолжает широко использоваться во всем мире [1–5, 8–14, 16, 17].

При анализе собственных данных улучшения непосредственных результатов оперативных вмешательств по поводу рака правой половины ободочной кишки в зависимости от применения МПК не выявлено ни в отношении частоты и структуры послеоперационных осложнений, ни в отношении длительности госпитализации пациентов и длительности послеоперационного периода.

Учитывая не всегда удовлетворительную переносимость пациентами, особенно с выраженной соматической патологией, препаратов ПЭГ и приема значительных объемов жидкости, отказ от МПК при операциях на правой половине ободочной кишки позволит снизить финансовые затраты на лечение пациентов и сделать предоперационную подготовку более комфортной.

Список литературы

1. McKenna T, Macgill A, Porat G, Friedenberg FK. Colonoscopy preparation: polyethylene glycol with Gatorade is as safe and efficacious as four liters of polyethylene glycol with balanced electrolytes. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3098–3105. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2266-5>
2. Platell C, Barwood N, Makin G. Randomized clinical trial of bowel preparation with a single phosphate enema or polyethylene glycol before elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 2006;93(4):427–433. <https://doi.org/10.1002/bjs.5274>
3. Bretangol F. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation. *Annals of Surgery.* 2010;252(5):863–868. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fd8ea9>
4. Baja J, Thakur DS, Sharma DB, Sharma D. Evaluation of primary anastomosis in prepared/unprepared colorectal surgeries, and correlation with physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity scoring. *Int Surg J.* 2016 Aug;3(3):1364–1367. <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20162712>
5. Yamada T. Dysmotility by mechanical bowel preparation using polyethylene glycol. *J. of Surgical Research.* 2014;191(1):84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.03.001>
6. Bucher, P. Morphologic alteration associated with mechanical bowel preparation before elective colorectal surgery: a randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(1):109–112. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0215-5>
7. Pittet O. Rectal enema is an alternative to full mechanical bowel preparation for primary rectal cancer surgery. *Colorectal Disease J.* 2015;17(1):1007–1010. <https://doi.org/10.1111/codi.12974>
8. Bertani E, Chiappa A, Biffi R, Bianchi PP, Radice D, Branchi V, Spampatti S, Vetrano I, Andreoni B. Comparison of oral polyethylene glycol plus a large volume glycerine enema with a large volume glycerine enema alone in patients undergoing colorectal surgery for malignancy: a randomized clinical trial. *Colorectal Dis.* 2011;13(10):327–334. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02689>
9. van'tSant HP, Weidema WF, Hop WC, Lange JF, Contant CM. Evaluation of morbidity and mortality after anastomotic leakage following elective colorectal surgery in patients treated with or without mechanical bowel preparation. *Am J Surg.* 2011;202(3):321–324. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.10.018>
10. Bhat AH, Mir GH, Bhat SA, Ali M. Hospital based randomized prospective study outcomes in colorectal surgery after bowel preparation. *Int Surg J.* 2020;7(4):1191–1194. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20201395>
11. Howard DD, White CQ, Harden TR, Ellis CN. Incidence of surgical site infections postcolorectal resections without preoperative mechanical or antibiotic bowel preparation. *Am Surg.* 2009;75(8):659–664. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351129>
12. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;2011(9):CD001544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001544.pub4>

13. Sasaki J, Matsumoto S, Kan H, Yamada T, Koizumi M, Mizuguchi Y, Uchida E. Objective assessment of postoperative gastrointestinal motility in elective colonic resection using a radiopaque marker provides an evidence for the abandonment of preoperative mechanical bowel preparation. *Journal of Nippon Medical School*. 2012;79(4):259-266. <https://doi.org/10.1272/jnms.79.259>

14. Hu Yj, Li K, Li L, Wang XD, Yang J, Feng JH, Zhang W, Liu YW Early outcomes of elective surgery for colon cancer with preoperative mechanical bowel preparation: a randomized clinical trial. *Journal of Southern Medical University*. 2017;37(1):13-17. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2017.01.03>

15. Slim K., Martin G. Mechanical bowel preparation before colorectal surgery. Where do we stand? *Journal de Chirurgie Viscérale*. 2015;153(2):87-89. <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2015.09.015>

16. Мтвралашвили ДА, Веселов ВВ, Галяев АВ. Опыт применения препаратов полиэтиленгликоля для подготовки к эндоскопическим исследованиям и вмешательствам. *Лечебное дело*. 2016(3):85-90. <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-preparatov-polietilenglikolya-dlya-podgotovki-k-endoskopicheskim-issledovaniyam-i-vmeshatel'stvam>

17. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE; American Society of Colon

and Rectal Surgeons; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointestinalendoscopy*. 2006;63(7):894-909. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.03.918>

18. Kim YW, Choi EH, Kim IY, Kwon HJ, Ahn SK. The Impact of Mechanical Bowel Preparation in Elective Colorectal Surgery: A Propensity Score Matching Analysis. *Yonsei Med J*. 2014;55(5):1273-1280. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.5.1273W>

19. Kahokehr A, Robertson P, Sammour T, Soop M, Hill AG. Perioperative care: a survey of New Zealand and Australian colorectal surgeons. *Colorectal disease*. 2011 Nov;(13)11:1308-1313. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02453.x>

20. Kiran RP, Murray AC, Chiuzan C, Estrada D, Forde K. Combined Preoperative Mechanical Bowel Preparation With Oral Antibiotics Significantly Reduces Surgical Site Infection, Anastomotic Leak, and Ileus After Colorectal Surgery. *Annals of Surgery J*. 2015;262(3):416-425. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001416>

References

1. McKenna T, Macgill A, Porat G, Friedenberg FK. Colonoscopy preparation: polyethylene glycol with Gatorade is as safe and efficacious as four liters of polyethylene glycol with balanced electrolytes. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3098-3105. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2266-5>

2. Platell C, Barwood N, Makin G. Randomized clinical trial of bowel preparation with a single phosphate enema or polyethylene glycol before elective colorectal surgery. *Br J Surg*. 2006;93(4):427-433. <https://doi.org/10.1002/bjs.5274>

3. Bretangol F. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation. *Annals of Surgery*. 2010;252(5):863-868. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fd8ea9>

4. Baja J, Thakur DS, Sharma DB, Sharma D. Evaluation of primary anastomosis in prepared/unprepared colo-rectal surgeries, and correlation with physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity scoring. *Int Surg J*. 2016 Aug;3(3):1364-1367. <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20162712>

5. Yamada T. Dysmotility by mechanical bowel preparation using polyethylene glycol. *J. of Surgical Research*. 2014;191(1):84-90. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.03.001>

6. Bucher, P. Morphologic alteration associated with mechanical bowel preparation before elective colorectal surgery: a randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(1):109-112. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0215-5>

7. Pittet O. Rectal enema is an alternative to full mechanical bowel preparation for primary rectal cancer surgery. *Colorectal Disease J*. 2015;17(1):1007-1010. <https://doi.org/10.1111/codi.12974>

8. Bertani E, Chiappa A, Biffi R, Bianchi PP, Radice D, Branchi V, Spampatti S, Vetrano I, Andreoni B. Comparison of oral polyethylene glycol plus a large volume glycerine enema with a large volume glycerine enema alone in patients undergoing colorectal surgery for malignancy: a randomized clinical trial. *Colorectal Dis*. 2011;13(10):327-334. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02689>

9. van't Sant HP, Weidema WF, Hop WC, Lange JF, Contant CM. Evaluation of morbidity and mortality after anastomotic leakage following elective colorectal surgery in patients treated with or without mechanical bowel

preparation. *Am J Surg*. 2011;202(3):321-324. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.10.018>

10. Bhat AH, Mir GH, Bhat SA, Ali M. Hospital based randomized prospective study outcomes in colorectal surgery after bowel preparation. *Int Surg J*. 2020;7(4):1191-1194. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20201395>

11. Howard DD, White CQ, Harden TR, Ellis CN. Incidence of surgical site infections postcolorectal resections without preoperative mechanical or antibiotic bowel preparation. *Am Surg*. 2009;75(8):659-664. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351129>

12. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;2011(9):CD001544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001544.pub4>

13. Sasaki J, Matsumoto S, Kan H, Yamada T, Koizumi M, Mizuguchi Y, Uchida E. Objective assessment of postoperative gastrointestinal motility in elective colonic resection using a radiopaque marker provides an evidence for the abandonment of preoperative mechanical bowel preparation. *Journal of Nippon Medical School*. 2012;79(4):259-266. <https://doi.org/10.1272/jnms.79.259>

14. Hu Yj, Li K, Li L, Wang XD, Yang J, Feng JH, Zhang W, Liu YW Early outcomes of elective surgery for colon cancer with preoperative mechanical bowel preparation: a randomized clinical trial. *Journal of Southern Medical University*. 2017;37(1):13-17. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2017.01.03>

15. Slim K., Martin G. Mechanical bowel preparation before colorectal surgery. Where do we stand? *Journal de Chirurgie Viscérale*. 2015;153(2):87-89. <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2015.09.015>

16. Мтвралашвили ДА, Веселов ВВ, Галяев АВ. Опыт применения препаратов полиэтиленгликоля для подготовки к эндоскопическим исследованиям и вмешательствам. *Лечебное Дело*. 2016(3):85. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-preparatov-polietilenglikolya-dlya-podgotovki-k-endoskopicheskim-issledovaniyam-i-vmeshatel'stvam>

polietilenglikolya-dlya-podgotovki-k-endoskopicheskim-issledovaniyam-i-vmeshatelstvam.

17. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE; American Society of Colon and Rectal Surgeons; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointestinalendoscopy*. 2006;63(7):894-909. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.03.918>

18. Kim YW, Choi EH, Kim IY, Kwon HJ, Ahn SK. The Impact of Mechanical Bowel Preparation in Elective

Colorectal Surgery: A Propensity Score Matching Analysis. *Yonsei Med J*. 2014;55(5):1273–1280. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.5.1273W>

19. Kahokehr A, Robertson P, Sammour T, Soop M, Hill AG. Perioperative care: a survey of New Zealand and Australian colorectal surgeons. *Colorectal disease*. 2011 Nov;(13)11:1308–1313. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02453.x>

20. Kiran RP, Murray AC, Chiuzan C, Estrada D, Forde K. Combined Preoperative Mechanical Bowel Preparation With Oral Antibiotics Significantly Reduces Surgical Site Infection, Anastomotic Leak, and Ileus After Colorectal Surgery. *Annals of Surgery J*. 2015;262(3):416–425. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001416>

Информация об авторах / Information About the Authors

Дятлов Александр Петрович, ассистент кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; врач-онколог-хирург онкоабдоминального отделения УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4682-2045>; e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

Михайлов Игорь Викторович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>; e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

Кудряшов Вадим Андреевич, заведующий онкологическим абдоминальным отделением, УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>; e-mail: vadimkudryashov@tut.by

Гнедько Ксения Александровна, студентка 6 курса, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5826-0185>

Alexandr P. Dyatlov, Assistant Lecturer at the Department of Oncology, Gomel State Medical University, surgical oncologist at the Abdominal Oncology Ward of Gomel Regional Clinical Oncology Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4682-2045>; e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

Igor` V. Mikhailov, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>; e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

Vadim A. Kudryashov, Head of the Abdominal Oncology Ward of Gomel Regional Clinical Oncology Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>; e-mail: vadimkudryashov@tut.by

Kseniya A. Gned`ko, six-year student, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5826-0185>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дятлов Александр Петрович
e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

Alexandr P. Dyatlov
e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 29.12.2020

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 611.136.2/137:611.165]:617-089
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-5>



Хирургическая анатомия анастомозов подвздошно-поясничной артерии

© А. В. Кузьменко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Установить варианты топографии и количество анастомозов подвздошно-поясничной артерии.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 206 трупов мужчин (в возрасте от 22 до 82 лет на момент смерти) и 113 трупов женщин (в возрасте от 32 до 93 лет на момент смерти), умерших в результате случайных причин, не связанных с патологией органов таза. Для достижения цели исследования применялись методы инъекции сосудов, препарирования. Проведена статистическая обработка полученных данных.

Результаты. Установлено, что наиболее часто формирование анастомозов подвздошно-поясничной артерии у мужчин и женщин отмечается в проксимальной и средней третях этой артерии, редко — в ее дистальной трети. Нами выявлено отсутствие статистически значимых различий между размерами средних диаметров подвздошно-поясничной артерии и размерами средних диаметров ее анастомозов у мужчин.

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

Ключевые слова: подвздошно-поясничная артерия, артериальные анастомозы, полость таза.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кузьменко АВ. Хирургическая анатомия анастомозов подвздошно-поясничной артерии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):33-39. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-5>

Surgical anatomy of the anastomoses of the iliolumbar artery

© Alexander V. Kuzmenko

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to determine the variants of topography and quantity of the anastomoses of the iliolumbar artery.

Materials and methods. The material of the research was 206 dead bodies of men (aged 22-82 at the time of death) and 113 dead bodies of women (aged 32-93 at the time of death) who had died of accidental causes not related to pelvic pathology. The vascular injection method, preparation method were used to achieve the objective of the study. The statistical processing of the obtained data was performed.

Results. It has been found that the formation of the anastomoses of the iliolumbar artery is most often found in its proximal and middle thirds, significantly rarely — in its distal third. We have revealed no statistically significant differences between the average diameters of the iliolumbar artery and the average diameters of its anastomoses in men.

Conclusion. The performed research has demonstrated that the anastomoses of the iliolumbar artery in men and women have a definite pattern of origination.

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

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Founding: study conducted without sponsorship.

For citation: Kuzmenko AV. Surgical anatomy of the anastomoses of the iliolumbar artery. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-5>

Введение

Подвздошно-поясничная артерия (ППА) является одной из артерий полости малого таза, на которой достаточно часто выполняют хирургические операции в связи с ее ранением вследствие травмы области крестцово-подвздошного сустава или ятрогенным повреждением этой артерии [1, 2]. При повреждениях различной этиологии а. iliolumbalis подвергается внутрисосудистой эмболизации [3]. Следует сказать, что в специализированных научных публикациях отмечаются неудачные случаи формирования эмбола для осуществления окклюзии различных ветвей внутренней подвздошной артерии (ВПА) при наличии у них хорошо развитых анастомозов [4].

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на растущий интерес клиницистов к вариантной анатомии анастомозов ветвей ВПА, количество исследований, направленных на повышение уровня детализации данных по топографии и разновидностям анастомозирования этих артерий, остается незначительным. В специализированных литературных источниках, как правило, предоставляются отрывочные сведения по анатомии артериальных соустьев артерий таза [5, 6]. При этом не описываются варианты топографии внутритазовых анастомозов и не проводится сравнительная характеристика вариантной анатомии этих соустьев в зависимости от пола человека.

Таким образом, остаются актуальными исследования, направленные на получение данных по топографии и количественной оценке артериальных анастомозов ППА.

Цель исследования

Установить варианты топографии и количество анастомозов подвздошно-поясничной артерии.

Материалы и методы

Секционные исследования были проведены на нефиксированных 206 трупах мужчин в возрасте от 22 до 82 лет на момент смерти и на 113 нефиксированных трупах женщин, умерших в возрасте от 32 до 93 лет. Причины смерти этих людей не связаны с заболеваниями органов, расположенных в cavitas pelvis. Препарирование ВПА и внутритазовых анастомозов ее ветвей выполнено на обеих половинах таза.

Для измерения длин выделенных сосудов использовали штангенциркуль ШЦ-

П-150-0,05, а для установления значений их диаметров применяли микрометр МК-63. Следует отметить, что перед выполнением настоящей работы инструменты прошли специализированную метрологическую поверку в республиканском унитарном предприятии «Витебский центр стандартизации, метрологии и сертификации». Полученный материал собран в соответствии с законодательством Республики Беларусь, его использование одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета.

Оперативный доступ к сосудам забрюшинного пространства выполняли с помощью полной срединной лапаротомии (от мечевидного отростка грудины до лобкового симфиза) на трупах со слабо развитой подкожной жировой клетчаткой. При этом в пределах разреза кожи выполняли рассечение подкожной клетчатки, поверхностной фасции, белой линии передней стенки живота, поперечной фасции живота, слоя предбрюшинной клетчатки и переднего листка париетальной брюшины.

В тех случаях, когда слой подкожной жировой клетчатки был значительно выражен, оперативный доступ начинали выполнять от точки места проекции нижнего края правого десятого ребра к свободному концу мечевидного отростка грудины в косом направлении, а затем проводили рассечение кожи до уровня нижнего края левого десятого ребра. После этого разрез проводили симметрично до гребней правой и левой подвздошных костей. Финальную часть оперативного доступа проводили от передней верхней подвздошной ости параллельно паховой складке кожи до наружного края прямой мышцы живота. Необходимо подчеркнуть, что при таком разрезе передней стенки живота появляется возможность выкраивания лоскута из кожи и глубже расположенных мягких тканей, 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. Последовательно выделяли бифуркацию аорты, а также общую, наружную и внутреннюю подвздошные артерии. Непосредственно у места отхождения общей и наружной подвздошных артерий накладывали зажимы Федорова, после чего пунктировали шприцем а. iliaca communis и вводили в нее 60 мл раствора красной туши. Введение контраста

в значительной степени повышало визуализацию ветвей ВПА и их внутритазовых анастомозов.

Препарирование ветвей ВПА начинали со смещения в медиальную сторону заднего листка париетальной брюшины и снятия с помощью анатомических или офтальмологических пинцетов и сосудистых ножниц соединительной ткани с *a. iliaca interna* и пупочной артерии (ПУПА) на правой половине полости малого таза. Затем последовательно выделяли следующие артерии: верхние мочепузырные (ВМА), нижнюю мочепузырную (НМА), маточную (МА), запирающую (ЗА), СПА, внутреннюю половую (ВПоА), нижнюю ягодичную (НЯА), верхнюю ягодичную (ВЯА), подвздошно-поясничную (ППА) и боковую крестцовую (БКА). Кроме этих артерий препарировали все анастомозы, отходящие от *a. iliolumbalis*. Аналогичный алгоритм препарирования затем выполняли на левой половине полости малого таза.

Все виды статистической обработки данных, полученных в ходе препарирования на мужских трупах, проводили в среде специализированного пакета MedStat (лицензионная версия № 3, серийный номер MS 000050). Следует отметить, что у женщин статистический анализ не был выполнен из-за обнаружения у них недостаточного количества анастомозов ППА для этого метода исследования.

Для определения вида распределения (подчиняющегося нормальному закону или отличающегося от него) полученных числовых вариационных рядов у мужчин вычисляли *W*-критерия Шапиро — Уилка. После завершения проведения расчетов установлено, что все вариационные ряды подчиняются нормальному закону распределения. Затем проводили вычисления значений средних длин и диаметров ППА и ее анастомозов вместе с определением для них доверительных интервалов (ДИ). Для проведения сравнительной оценки между величинами длин и диаметров *a. iliolumbalis* и ее анастомотических ветвей у мужчин рассчитывали *T*-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. С целью выявления корреляционной связи между увеличением длины и диаметра СПА у людей обоего пола и увеличением диаметров ее внутритазовых анастомозов рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (*R*).

Результаты и обсуждение

В ходе выполнения расчетов в рамках описательной статистики установлено, что

средняя длина ППА у мужчин равняется 3,1 см при ДИ = (1,0; 5,3) см, а значение среднего диаметра этой артерии — 3,1 мм при ДИ = (1,6; 4,5) мм. Исходя из полученных нами результатов, среднее значение длины анастомозов *a. iliolumbalis* у мужчин составляет 1,1 см при ДИ = (0,5; 1,6) см, а значение среднего диаметра этих артериальных соустьев — 1,7 мм при ДИ = (0,9; 2,5) мм.

При проведении сравнительной характеристики между средними значениями длин ППА у мужчин и ее анастомозов установлено, что статистически значимые отличия между ними отсутствуют. В этом случае расчетное значение критерия Стьюдента равняется $T = 2,57$ при $p = 0,05$. Следовательно, средняя длина *a. iliolumbalis* достоверно не превышает среднюю длину ее анастомотических ветвей, что встречается редко среди артерий малого таза. Анализ вычисленного коэффициента корреляции Пирсона показал, что линейная корреляционная связь между значениями длин ППА и ее артериальных соустьев отсутствует ($R = 0,001$ при $p = 1,0$). Исходя из этого результата, необходимо подчеркнуть, что с увеличением длины *a. iliolumbalis* не следует ожидать во всех случаях возрастания значения длины анастомозов этой артерии.

В ходе проведенных нами вычислений установлено, что средние значения диаметров ППА и ее артериальных соустьев у мужчин также не отличаются на статистически значимом уровне. Расчетное значение критерия Стьюдента в этом случае равняется $T = 2,28$ при $p = 0,05$. Из этого следует, что значение среднего диаметра *a. iliolumbalis* не превышает значения среднего диаметра ее анастомотических ветвей. В ходе проведения корреляционного анализа выявлено, что линейная корреляционная связь между увеличением диаметра ППА и ростом значения диаметра ее анастомозов отсутствует (коэффициент корреляции Пирсона равняется $R = 0,799$ при $p = 0,105$). В связи с этим следует сказать, что с увеличением диаметра *a. iliolumbalis* у мужчин не отмечается увеличения диаметров ее артериальных соустьев.

При препарировании правой половины таза у мужчин были обнаружены 5 анастомозов ППА, что составляет 2,4 % случаев. Следует отметить, что наиболее часто артериальные соустья *a. iliolumbalis*, по нашим данным, локализуются в проксимальной (60,0 % от общего числа выделенных анастомозов, 3 сосуда) и средней (40,0 % от общего числа выделенных анастомозов, 2 сосуда)

третьях этой артерии. На нашем материале эти анастомозы отсутствовали у мужчин справа в дистальной трети ППА, что свидетельствует о крайне редком варианте топографии анастомотических ветвей с таким типом локализации.

А. iliolumbalis формировала на правой половине полости таза у мужчин с ЗА 2 артериальных соустья, что составляет 40,0 % от общего числа выделенных анастомозов. ППА также отдавала по одной анастомотической ветви к ВЯА, БКА и ВПА (по 20,0 % от общего числа выделенных анастомозов). Кроме того, нами были выявлены три варианта анастомозирования подвздошной ветви а. iliolumbalis. В первом случае ramus iliacus ППА формировала анастомотическую ветвь с ВПА (рисунок 1). Длина подвздошной ветви а. iliolumbalis равнялась 8,5 см, а значение ее диаметра — 3,0 мм. Отпрепарированный анастомоз был зафиксирован с длиной 1,3 см, с диаметром 1,5 мм и отходил от проксимальной трети ramus iliacus ППА. Во втором случае обнаружено артериальное соустье между

проксимальными третями подвздошной и поясничной ветвями а. iliolumbalis. Установлено, что длина ramus iliacus ППА равняется 2,1 см, значение ее диаметра — 1,8 мм, а длина ramus lumbalis ППА — 3,2 см, значение диаметра этой ветви — 1,4 мм. Длина обнаруженного анастомоза составила 0,6 см, а значение его диаметра — 1,0 мм. В третьем случае выделен анастомоз между средней третью подвздошной ветви а. iliolumbalis и ВПА. Длина ramus iliacus ППА равнялась 3,3 см, а значение ее диаметра — 2,1 мм. Анастомоз был выявлен с длиной 1,7 см и с диаметром 0,8 мм.

На левой половине таза у мужчин были выделены 4 артериальных соустья ППА, что составляет 1,9 % случаев. Установлено, что 2 анастомотические ветви а. iliolumbalis (50,0 % от общего числа выделенных анастомозов, 2 сосуда) ответвлялись, по нашим данным, от средней трети этой артерии и по 1 анастомотической ветви — от ее проксимальной и дистальной третей (по 25,0 % от общего числа выделенных анастомозов, по 1 сосуду).

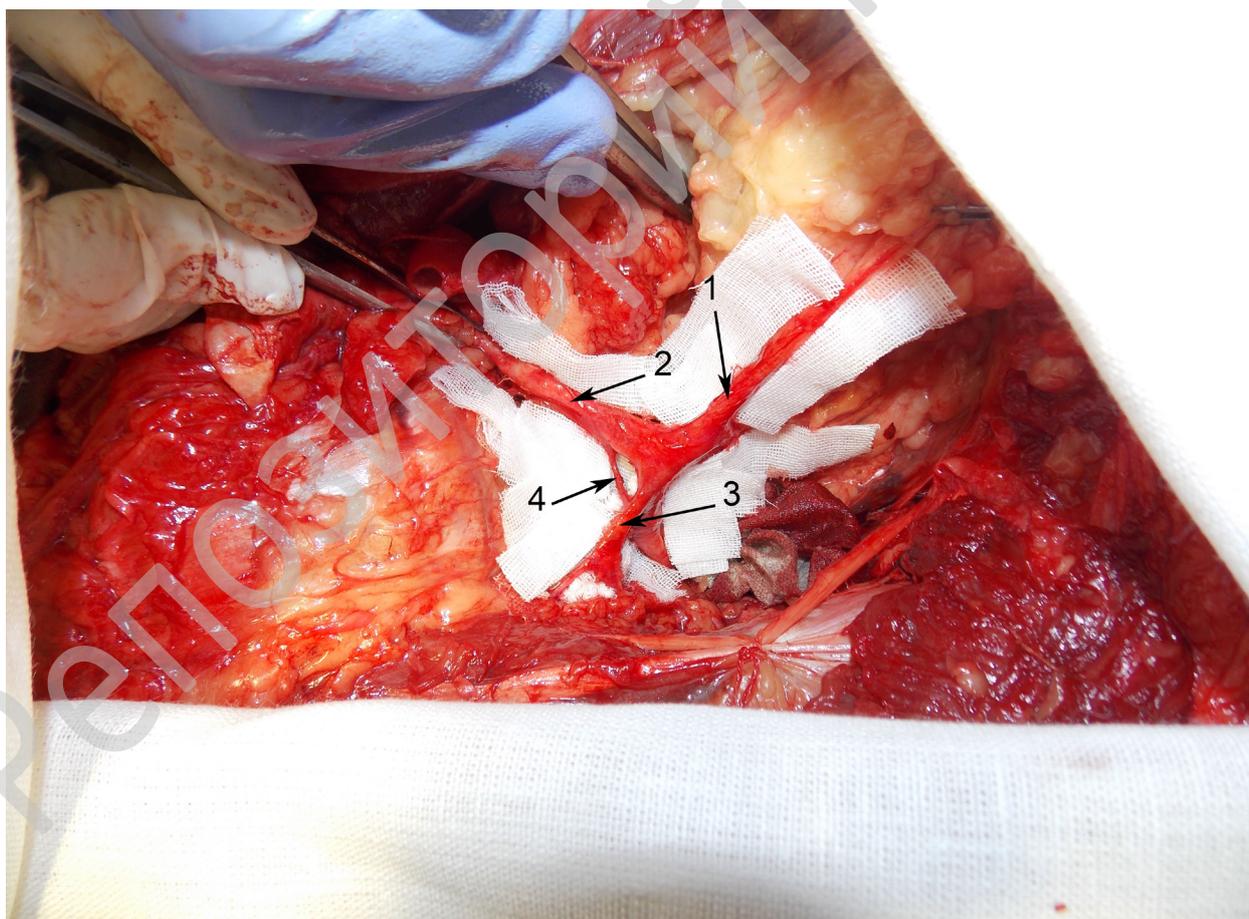


Рисунок 1. Артерии и анастомоз на правой половине полости таза 38-летнего мужчины: 1 — пупочная артерия; 2 — внутренняя подвздошная артерия; 3 — подвздошно-поясничная артерия; 4 — анастомоз между внутренней подвздошной и подвздошно-поясничной артериями

Следует отметить, что на правой половине таза у мужчин ППА формировала с ВЯА 3 артериальных соустья (75,0 % от общего числа выделенных анастомозов) и с НМА — 1 артериальное соустье (25,0 % от общего числа выделенных анастомозов). Кроме того, нами были выявлены пять вариантов анастомозирования подвздошной ветви а. *iliolumbalis*. В первом случае был обнаружен анастомоз между проксимальными третями *ramus iliacus* и *ramus lumbalis* ППА. Установлено, что длина *ramus iliacus* ППА равняется 2,9 см, значение ее диаметра — 2,8 мм, а длина *ramus lumbalis* ППА — 2,8 см, значение диаметра этой ветви — 2,3 мм. Длина обнаруженного анастомоза составила 0,4 см, а значение его диаметра — 1,1 мм. Во втором случае отпрепарировано артериальное соустье между проксимальной третью *ramus iliacus* ППА и ВЯА. При этом длина подвздошной ветви а. *iliolumbalis* равнялась 1,7 см, а значение ее диаметра — 3,5 мм. Длина выделенного анастомоза составила 1,6 см, а значение его диаметра — 1,5 мм. В третьем случае был отпрепарирован анастомоз между проксимальными третями *ramus iliacus* и *ramus lumbalis* ППА. Длина выделенной *ramus iliacus* ППА равняется 2,4 см, значение ее диаметра — 2,3 мм, а длина *ramus lumbalis* ППА — 3,6 см, значение диаметра этой ветви — 1,5 мм. Длина обнаруженного анастомоза составила 0,5 см, а значение его диаметра — 1,0 мм. В четвертом случае отпрепарировано артериальное соустье между проксимальной третью *ramus iliacus* ППА и БКА. При этом длина подвздошной ветви а. *iliolumbalis* равнялась 4,1 см, а значение ее диаметра — 3,2 мм. Длина выделенного анастомоза составила 0,6 см, а значение его диаметра — 1,1 мм. В пятом случае выделен анастомоз между проксимальной третью *ramus iliacus* и дистальной третью *ramus lumbalis* ППА. На нашем материале длина отпрепарированной *ramus iliacus* ППА равняется 4,1 см, значение ее диаметра — 2,3 мм, а длина *ramus lumbalis* ППА — 2,0 см, значение диаметра этой ветви — 2,5 мм. Длина обнаруженного анастомоза составила 1,9 см, а значение его диаметра — 2,0 мм.

На правой половине таза у женщин были выделены 2 анастомоза ППА, что составляет 1,8 % случаев и 1 анастомотическая ветвь между *ramus iliacus* и *ramus lumbalis* этой артерии. Первое обнаруженное артериальное соустье отходило от дистальной трети а. *iliolumbalis* и соединялось с ВЯА. Длина ППА в этом случае равнялась 1,4 см, а значение ее

диаметра — 3,8 мм. Длина отпрепарированного анастомоза составила 1,3 см, а значение его диаметра — 1,4 мм. Вторая анастомотическая ветвь формировалась из проксимальной трети а. *iliolumbalis* и впадала в ВЯА. В этом случае длина ППА равнялась 3,2 см, а значение ее диаметра — 2,9 мм. Длина выделенного анастомоза составила 1,2 см, а значение его диаметра — 1,1 мм. Артериальное соустье, соединяющее проксимальные трети *ramus iliacus* и *ramus lumbalis* ППА, имело длину, равную 0,9 см, а значение его диаметра — 1,4 мм. При этом значение длины подвздошной ветви а. *iliolumbalis* составило 1,6 см, а ее диаметра — 1,8 мм. Длина *ramus lumbalis* ППА равнялась 1,8 см, а значение диаметра этой ветви — 2,8 мм.

На левой половине таза у женщин были отпрепарированы 2 анастомоза ППА, что составляет 1,8 % случаев и 1 анастомотическая ветвь между *ramus iliacus* и *ramus lumbalis* этой артерии. В первом случае был обнаружен анастомоз между проксимальной третью а. *iliolumbalis* и БКА (рисунок 2). При этом длина ППА равнялась 1,8 см, а значение ее диаметра — 2,5 мм. Длина выделенного артериального соустья составила 0,6 см, а значение его диаметра — 1,2 мм. Во втором случае выделена анастомотическая ветвь между проксимальными третями *ramus iliacus* и *ramus lumbalis* ППА. Длина отпрепарированной *ramus iliacus* ППА равняется 3,9 см, значение ее диаметра — 4,0 мм, а длина *ramus lumbalis* ППА — 3,8 см, значение диаметра этой ветви — 2,0 мм. Длина выделенного анастомоза составила - 0,8 см, а значение его диаметра — 2,0 мм. В третьем случае был обнаружен анастомоз между средней третью а. *iliolumbalis* и ВЯА. При этом длина ППА равнялась 1,0 см, а значение ее диаметра — 3,2 мм. Длина выделенного артериального соустья составила 0,7 см, а значение его диаметра — 1,5 мм.

При анализе полученных результатов исследования обращает на себя внимание тот факт, что наиболее частыми местами расположения внеорганных анастомозов ППА вне зависимости от пола являются проксимальная и средняя трети этой артерии. Из этого следует, что для профилактики вторичного кровотечения в послеоперационном периоде эти участки а. *iliolumbalis* необходимо исключить из кровотока при повреждении этой артерии. Одним из наиболее эффективных оперативных приемов в этом случае является эндоваскулярная эмболизация ППА с размещением нескольких титановых спира-

лей или микросфер на протяжении проксимальной и средней третей а. iliolumbalis. При этом внутри ППА сформируется несколько эмболов именно на тех участках этого сосу-

да, которые потенциально могут привести к кровотечению после операции, если не выполнить их предварительную окклюзию.

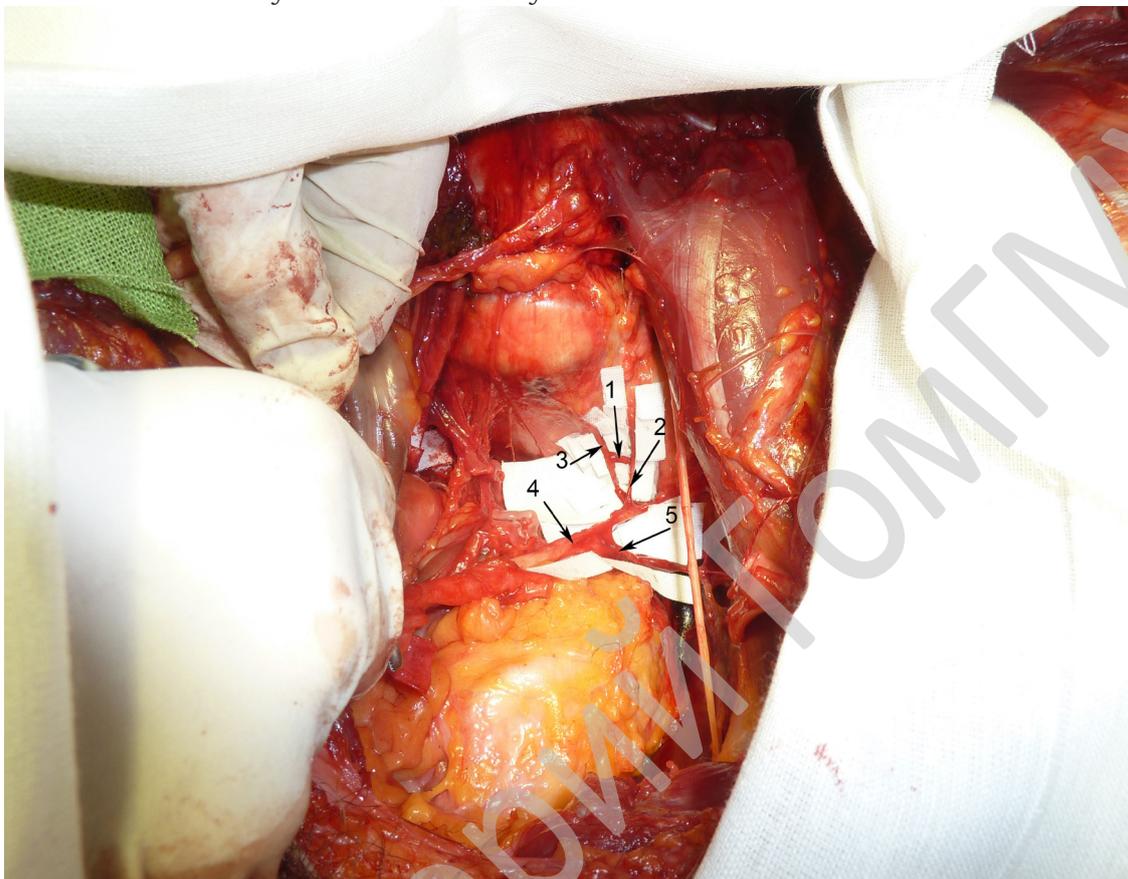


Рисунок 2. Артерии и анастомоз на левой половине полости таза 41-летней женщины: 1 — анастомоз между подвздошно-поясничной и боковой крестцовой артериями; 2 — подвздошно-поясничная артерия; 3 — боковая крестцовая артерия; 4 — пупочная артерия; 5 — запирательная артерия

Заключение

Артериальные анастомозы ППА у мужчин и женщин наиболее часто встречаются в проксимальной и средней третях этой артерии. Значительно реже формирование этих соустьев отмечается в дистальной трети а. iliolumbalis.

ППА относится к группе ветвей ВПА, которые редко формируют анастомотические ветви.

Среднее значение диаметра а. iliolumbalis у мужчин не превышает среднее значение диаметра ее артериальных соустьев на статистически значимом уровне различия.

Список литературы

1. Koc T, Gilan IY, Aktekin M, Kurtoglu Z, Dagtekin A. Evaluation of the origin and branching patterns of the iliolumbar artery and its implications on pelvic and vertebral surgery. *Saudi Med J.* 2016;37(4):457–460. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.4.12665>
2. Teli ChG, Kate NN, Kothandaraman U. Morphometry of the iliolumbar and the veins and their correlations with the lumbosacral trunk and the obturator nerve. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(3):422–426. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4763.2789>
3. Vaidya R, Waldron J, Scott A, Nasr K. Angiography and embolization in the management of bleeding pelvic fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(4):68–76. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00600>
4. Kim T, Shin JH, Kim I, Yoon H, Ko J, Cwon D. Management of bleeding uterine arteriovenous malformation with bilateral uterine artery embolization. *Yon Med J.* 2014;55(2):367–373. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.367>
5. Hoffer EK. Transcatheter embolization in the treatment of hemorrhage in pelvic trauma. *Semin Intervnt Radiol.* 2008;25(3):281–292. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085928>
6. Selcuk I, Yassa M, Huri E. Anatomic structure of the internal iliac artery and its educative dissection for peripartum and pelvic hemorrhage. *Turk J Obstetr Gynecol.* 2018;15(2):126–129. <https://doi.org/10.4274/tjod.23245>

References

1. Koc T, Gilan IY, Aktekin M, Kurtoglu Z, Dagtekin A. Evaluation of the origin and branching patterns of the iliolumbar artery and its implications on pelvic and vertebral surgery. *Saudi Med J.* 2016;37(4):457-460. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.4.12665>
2. Teli ChG, Kate NN, Kothandaraman U. Morphometry of the iliolumbar and the veins and their correlations with the lumbosacral trunk and the obturator nerve. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(3):422-426. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4763.2789>
3. Vaidya R, Waldron J, Scott A, Nasr K. Angiography and embolization in the management of bleeding pelvic fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(4):68-76. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00600>
4. Kim T, Shin JH, Kim I, Yoon H, Ko J, Cwon D. Management of bleeding uterine arteriovenous malformation with bilateral uterine artery embolization. *Yon Med J.* 2014;55(2):367-373. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.367>
5. Hoffer EK. Transcatheter embolization in the treatment of hemorrhage in pelvic trauma. *Semin Intervnt Radiol.* 2008;25(3):281-292. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085928>
6. Selcuk I, Yassa M, Huri E. Anatomic structure of the internal iliac artery and its educative dissection for peripartum and pelvic hemorrhage. *Turk J Obstetr Gynecol.* 2018;15(2):126-129. <https://doi.org/10.4274/tjod.23245>

Информация об авторе / Information About the Author

Кузьменко Александр Викторович, к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0116-7481>; e-mail: alex3800@mail.ru

Alexander V. Kuzmenko, PhD (Med), Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0116-7481>, e-mail: alex3800@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кузьменко Александр Викторович
e-mail: alex3800@mail.ru

Alexander V. Kuzmenko
e-mail: alex3800@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 18.01.2020

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021



Скрининговая диагностика синдрома апноэ сна у пациентов с инфарктом головного мозга

© Е. В. Сереброва

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность опросника STOP-BANG, Берлинского опросника, шкалы сонливости Эпворта в скрининговой диагностике синдрома апноэ сна у пациентов с инфарктом головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 107 пациентов (45 женщин и 62 мужчины; медиана возраста — 64 (56; 74) (от 36 до 88 лет). Исследование включало анкетирование с использованием опросника STOP-BANG, Берлинского опросника, шкалы сонливости Эпворта и ночную респираторную полиграфию.

Результаты. Среди 75 пациентов с синдромом апноэ сна опросник STOP-BANG, Берлинский опросник и шкала сонливости Эпворта показали чувствительность — 91, 72, 51 % соответственно, специфичность — 53, 78, 84 % соответственно, диагностическую точность — 72, 75, 68 % соответственно, прогностическую ценность положительного результата — 82, 89, 88 % соответственно и прогностическую ценность отрицательного результата — 71, 54, 42 % соответственно.

Заключение. Опросник STOP-BANG и Берлинский опросник являются удобными и информативными для скрининговой оценки риска синдрома апноэ сна у пациентов с инфарктом головного мозга, но их применение должно дополняться инструментальными методами диагностики для достоверного исключения нарушений дыхания во сне.

Ключевые слова: синдром апноэ сна, инсульт, опросники.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сереброва ЕВ. Скрининговая диагностика синдрома апноэ сна у пациентов с инфарктом головного мозга. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):40–47. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-6>

Screening diagnosis of sleep apnea syndrome in patients with ischemic stroke

© Ekaterina V. Serebrova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effectiveness of the STOP-BANG questionnaire, Berlin questionnaire, and the Epworth sleepiness scale in the screening diagnosis of sleep apnea syndrome in patients with ischemic stroke.

Materials and methods. We examined 107 patients (45 women and 62 men; the median age was 64 (56; 74) (aged 36–88). The study involved questioning using the STOP-BANG questionnaire, Berlin questionnaire, Epworth sleepiness scale, and nocturnal respiratory polygraphy.

Results. Among 75 patients with sleep apnea syndrome, the STOP-BANG questionnaire, Berlin questionnaire, and the Epworth sleepiness scale showed sensitivity — 91 %, 72 %, 51 %, respectively, specificity — 53 %, 78 %, 84 %, respectively, diagnostic accuracy — 72 %, 75 %, 68 % respectively, positive predictive value — 82 %, 89 %, 88 %, respectively, and negative predictive value — 71 %, 54 %, 42 %, respectively.

Conclusion. The STOP-BANG questionnaire and the Berlin questionnaire are convenient and informative for the screening assessment of the risk of sleep apnea syndrome in patients with ischemic stroke, but their use should be complemented by instrumental diagnostic methods for reliable exclusion of sleep-disordered breathing.

Key words: sleep apnea syndrome, stroke, questionnaires.

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Serebrova EV. Screening diagnosis of sleep apnea syndrome in patients with ischemic stroke. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(2):40–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-6>

Введение

Инфаркт головного мозга является одной из главных медицинских и социальных проблем, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, продолжительности нетрудоспособности, инвалидизации и смертности, а также тенденцией к увеличению лиц молодого возраста среди пациентов с ишемическим поражением головного мозга.

Для синдрома апноэ сна (САС) характерно развитие повторных эпизодов нарушения дыхания во сне обструктивного и/или центрального генеза, гипоксемии той или иной степени, микропробуждений и фрагментации сна [1].

Наличие у пациента САС ассоциировано с повышенным риском развития у него сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта головного мозга, а также негативно сказывается на длительности реабилитационного периода, риске повторных сосудистых катастроф и летального исхода. САС характеризуется высокими показателями распространенности среди взрослого населения и пациентов с инфарктом головного мозга, при этом до 80 % случаев тяжелой и умеренной степеней САС могут оставаться не диагностированными [2, 3, 4].

Учитывая перечисленные факты, очевидна необходимость повышенного внимания врачей к вопросу раннего выявления и лечения нарушений дыхания во сне.

Для скрининговой диагностики САС мировыми лабораториями сна разработан ряд опросников, среди которых наиболее часто применяются опросник STOP-BANG (Frances Chung, 2008 г.), Берлинский опросник (N.C. Netzer et al., 1993 г.) и шкала сонливости Эпворт (M.W. Johns, 1990–1997 гг.). К настоящему времени эффективность данных опросников изучена и проанализирована в ряде проведенных зарубежных метаанализов, однако практически отсутствуют сведения об их использовании у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

Цель исследования

Оценить эффективность опросника STOP-BANG, Берлинского опросника, шкалы сонливости Эпворта в скрининговой диагностике синдрома апноэ сна у пациентов с инфарктом головного мозга.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе 1-го и 2-го неврологических отделений У «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ».

В исследуемую группу включались пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет с диагностированным инфарктом головного мозга на 1–5-е сутки от начала заболевания, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись снижение уровня сознания менее 15 баллов по шкале комы Глазго, психические нарушения, отказ пациента от участия в исследовании.

После поступления в стационар пациентам предлагалось заполнить три опросника (STOP-BANG, Берлинский опросник (БО), шкала сонливости Эпворта (ШСЭ) для предварительной оценки риска наличия САС.

В последующем пациенту проводилась респираторная полиграфия (РП) для объективного подтверждения наличия или отсутствия у него нарушений дыхания во сне. Дополнительно измерялись рост, вес и окружность шеи пациентов, а также рассчитывался показатель индекса массы тела (ИМТ).

Опросник STOP-BANG включает в себя 8 вопросов, на которые пациенту необходимо ответить «да» или «нет». Первая часть опросника (STOP) требует субъективной оценки пациента и включает следующие вопросы: «Отмечаете ли Вы у себя громкий храп?» (Snore); «Испытываете ли Вы частые усталость, чувство сонливости в дневное время?» (Tiredness); «Замечал ли кто-нибудь у Вас остановки дыхания во сне?» (Observe); «Отмечаете ли Вы у себя высокое артериальное давление или принимаете терапию по данному поводу?» (Pressure). Вторая часть опросника (BANG) отражает антропометрические показатели пациента и состоит из следующих вопросов: «Ваш индекс массы тела ≥ 35 ?» (Body), «Ваш возраст старше 50 лет?» (Age); «Ваша окружность шеи более 41 см (для женщин) или 43 см (для мужчин)?» (Neck) и «Ваш пол мужской?» (Gender).

Каждый положительный ответ оценивается одним баллом, отрицательный ответ — 0 баллов. Суммарный счет 0-2 балла расценивается как низкий риск САС; 3 балла и выше — как высокий [5, 6].

Берлинский опросник представлен тремя категориями вопросов. Первая категория состоит из пяти вопросов, направленных на выявление остановок дыхания во сне и храпа, оценку его частоты возникновения, громкости, наличия связанных с ним жалоб со стороны окружающих пациента людей. Четыре вопроса второй категории связаны с выявлением дневной усталости и эпизодов

засыпания во время управления транспортным средством. Третья категория включает вопрос о наличии артериальной гипертензии и оценку ИМТ.

При подсчете результатов первые две категории расцениваются как положительные при 2 и более утвердительных ответах на определенные вопросы, которые они включают. Третья категория расценивается положительной при наличии артериальной гипертензии и /или ИМТ > 30.

Таким образом, при наличии двух или трех положительных категорий риск наличия САС оценивается как высокий. При отсутствии положительных категорий или наличии только одной риск САС оценивается как низкий [5, 6].

Шкала сонливости Эпворта предоставляет пациенту возможность оценить по четырехбалльной шкале (от 0 до 3) вероятность того, что он может уснуть в следующих ситуациях: когда он сидит и читает; смотрит телевизор; сидит неподвижно в общественном месте; сидит в течение часа как пассажир автомобиля; лежит, отдыхая после обеда; сидит и разговаривает с кем-то; сидит молча после обеда (обед без приема алкоголя); сидит в автомобиле, который остановился на несколько минут в связи с дорожной ситуацией. Все оценки, данные пациентом, суммируются, и при итоговой сумме баллов менее 11 риск САС оценивается как низкий, при сумме 11 и более баллов — как высокий [5, 6].

Для проведения респираторной полиграфии была использована двухканальная портативная система SleepView (BMC). Устройство представляет собой компактный аппарат, который с помощью наручных ремней закрепляется на запястье пациента. На палец пациента устанавливался датчик пульсоксиметрии для измерения насыщения крови кислородом и частоты пульса; с помощью назальной канюли регистрировался поток дыхания и храп.

Таким образом, респираторный полиграф во время сна пациента регистрировал следующие виды нарушений дыхания во сне: количество апноэ (снижение потоковой скорости вдоха ≥ 90 % длительностью 10 секунд и более), количество гипопноэ (снижение потоковой скорости вдоха не менее чем на 30 % длительностью 10 секунд и более и снижение сатурации крови минимум на 4 %), максимальная и средняя длительность эпизодов апноэ. Также автоматически вычислялись индексы апноэ, гипопноэ, апноэ/гипопноэ (ИАГ), отражающие количество соответству-

ющих респираторных событий в час; индекс храпа (процент храпа от общей продолжительности сна); индекс десатурации — количество эпизодов десатурации (снижение SpO₂ на ≥ 3 % от исходного значения) в час.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 8.0 (StatSoft, США). Для оценки эффективности использованных диагностических шкал в выявлении риска САС проведен ROC-анализ, реализованный в пакете MedCalc v.12.7.5 компании MedCalcSoftwareInc. Были определены и проанализированы следующие показатели: чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР), диагностическая точность, прогностическая ценность положительного результата (ППЦ) и прогностическая ценность отрицательного результата (ОПЦ). Для сравнения двух независимых групп использовали U-критерий Манна — Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25 и Q75). Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего было обследовано 107 пациентов (45 женщин (42 %) и 62 мужчины (58 %); медиана возраста — 64 (56; 74) (от 36 до 88 лет), медиана ИМТ — 28 (25; 32) (от 20 до 48); медиана окружности шеи — 40 (38; 43) (от 34 до 51 см).

После проведения и оценки результатов РП у 75 (70 %) из обследованных пациентов был выявлен САС различной степени тяжести, среди них 30 женщин (40 %) и 45 мужчин (60 %), медиана возраста — 65 (56; 74) (от 44 до 87 лет); медиана ИМТ — 29 (26; 33) (от 22 до 48); медиана окружности шеи — 41 (39; 43) (от 34 до 51 см).

Степень тяжести САС определялась по величине ИАГ: показатель ИАГ 5-14 соответствовал легкой степени САС, 15-29 — умеренной, ≥ 30 — тяжелой. ИАГ менее 5 событий в час свидетельствовал об отсутствии значимых нарушений дыхания во сне.

Таким образом, у 37 пациентов (49 %) была диагностирована легкая степень САС, у 24 (32 %) — умеренная и у 14 пациентов (19 %) — выраженная.

У 32 пациентов (30 %) нарушений дыхания во сне обнаружено не было (15 женщин (47 %) и 17 мужчин (53 %), медиана возраста — 63 (52; 75) (от 36 до 88 лет), медиана ИМТ —

26 (24; 28) (от 20 до 39); медиана окружности шеи — 38 (37; 40) (от 34 до 45 см). Рассматриваемые по степени тяжести группы (легкая, умеренная, выраженная) сопоставимы по возрасту с группой пациентов без апноэ

($p = 0,423$, $p = 0,481$, $p = 0,339$ соответственно).

Характеристика групп обследованных пациентов, результаты РП и анкетирования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов по результатам анкетирования с помощью опросников STOP BANG, БО и ШСЭ

Показатели	Все пациенты (n = 107)	Пациенты с САС (n = 75)	Пациенты с легкой степенью САС (n = 37)	Пациенты с умеренной степенью САС (n = 24)	Пациенты с выраженной степенью САС (n = 14)	Пациенты без САС (n = 32)
Возраст, лет	64 ± 11	65 ± 11	65 ± 12	65 ± 10	68 (60; 74)	63 ± 12
ИМТ, кг/м ²	28 (25; 32)	29 (26; 33)	28 (26; 33)	29 (25; 32)	31 (29; 35)	26 (24; 28)
Окружность шеи, см	40 (38; 43)	41 (39; 43)	40 (39; 43)	41 (38; 43)	43 (40; 44)	38 (37; 40)
ИАГ, респираторные события/час	12,0 (4,3; 22,2)	15,7 (11,4; 26,0)	11,4 (8,0; 13,3)	22,6 (18,7; 25,7)	36,2 (31,6; 43,3)	2,8 (2,0; 4,0)
ШСЭ, баллы	9 (5; 12)	10 (6; 12)	9 (5; 11)	12 (7; 13)	11 (9; 15)	5 (2; 9)
ШСЭ < 11 (%)	60	49	54	42	50	84
ШСЭ ≥ 11 (%)	40	51	46	58	50	16
БО, высокий риск САС (%)	57	72	59	83	86	22
БО, низкий риск САС (%)	43	28	41	17	14	78
БО, баллы	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	1 (1; 1)
STOP BANG, низкий риск (%)	22	9	14	8	0	53
STOP BANG, высокий риск (%)	78	91	86	92	100	47
STOP BANG, баллы	4 (3; 5)	5 (4; 5)	4 (3; 5)	5 (4; 5)	6 (5; 7)	2 (2; 4)

С возрастанием степени тяжести САС наблюдается значимое увеличение ИМТ пациентов ($p = 0,003$, $p = 0,013$ и $p < 0,001$ соответственно), а также увеличение окружности шеи ($p = 0,001$, $p = 0,010$ и $p = 0,001$ соответственно).

Результаты анализа эффективности опросников STOP-BANG, БО и ШСЭ в диагностике риска САС у пациентов с инфарктом головного мозга представлены в таблице 2.

Таблица 2. Диагностическая ценность опросников STOP-BANG, БО и ШСЭ у пациентов с САС и инфарктом головного мозга

Диагностический критерий	STOP BANG [95% ДИ]	БО [95% ДИ]	ШСЭ [95% ДИ]
Чувствительность, %	91 [82; 96]	72 [60; 82]	51 [39; 62]
Специфичность, %	53 [35; 71]	78 [60; 91]	84 [67; 95]
ОПР	1,9 [1,3; 2,8]	3,3 [1,7; 6,4]	3,2 [1,4; 7,5]
ОПОР	0,2 [0,1; 0,4]	0,4 [0,2; 0,5]	0,6 [0,4; 0,8]
Диагностическая точность, %	72 [62; 80]	75 [66; 83]	68 [58; 76]
ППЦ, %	82 [72; 90]	89 [78; 95]	88 [75; 96]
ОПЦ, %	71 [49; 87]	54 [39; 69]	42 [30; 55]

Чувствительность опросников STOP-BANG, БО и ШСЭ в группе пациентов с апноэ составила 91, 72, 51 % соответственно.

Опросник STOP-BANG позволяет лучше двух других опросников исключить САС у пациентов с инфарктом головного мозга, о

чем свидетельствует наилучший показатель ОПЦ (71 %) на фоне высокого показателя чувствительности (91 %). Необходимо отметить особенность опросника STOP BANG: у пациентов мужского пола старше 50 лет и при наличии у них артериальной гипертензии результат анкетирования сразу составляет 3 балла (высокий риск САС) даже при отсутствии у них положительных ответов на более специфические для диагностики апноэ сна вопросы. В определенной степени за счет этого для данной шкалы получены наименьшие показатели специфичности (53 %) и ППЦ (82 %)

БО и ШСЭ обладают высокими показателями ППЦ (89 и 88 % соответственно), что позволяет с их помощью достаточно достоверно подтвердить САС у пациентов с действительным его наличием. При этом наилучшую диагностическую точность (75 %) показал БО, наименьший показатель у ШСЭ (68 %) (рисунок 1).

Дополнительно был проведен анализ эффективности рассматриваемых диагностических шкал у пациентов с разными степенями тяжести САС (таблицы 3, 4, 5) и построены ROC-кривые (рисунки 2, 3, 4).

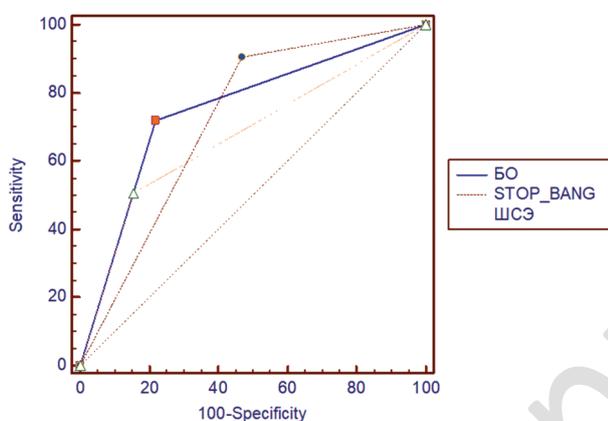


Рисунок 1. ROC-кривая диагностики САС у пациентов с инфарктом головного мозга с использованием опросников STOP-BANG, БО и ШСЭ

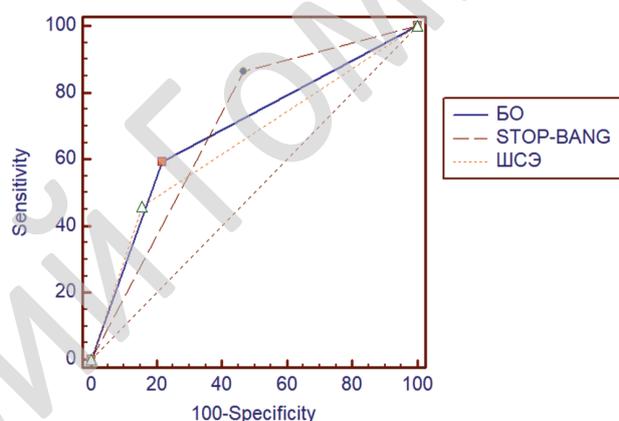


Рисунок 2. ROC-кривая диагностики легкой степени САС у пациентов с инфарктом головного мозга

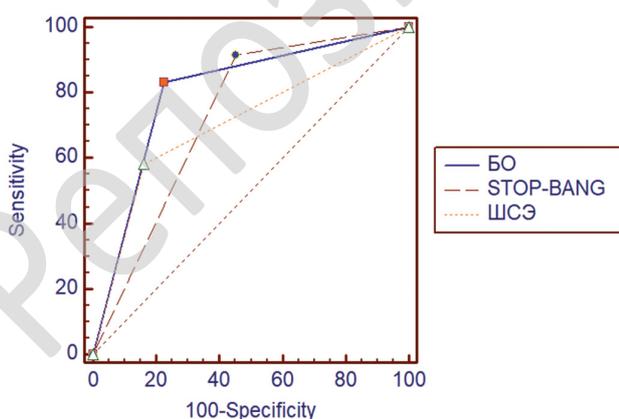


Рисунок 3. ROC-кривая диагностики умеренной степени САС у пациентов с инфарктом головного мозга

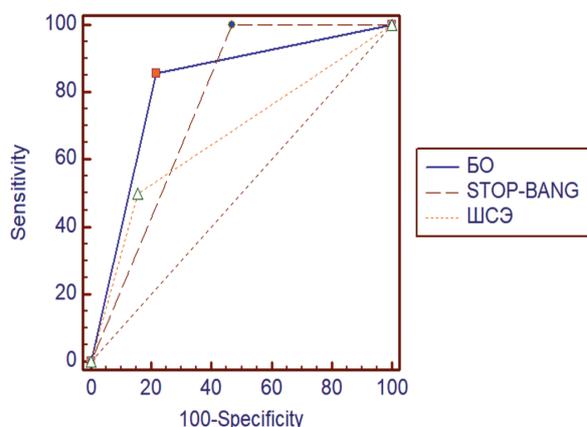


Рисунок 4. ROC-кривая диагностики тяжелой степени САС у пациентов с инфарктом головного мозга

Таблица 3. Диагностическая ценность опросников STOP-BANG, БО и ШСЭ в выявлении легкой степени САС у пациентов с инфарктом головного мозга

Диагностический критерий	STOP BANG [95% ДИ]	БО [95% ДИ]	ШСЭ [95% ДИ]
Чувствительность, %	86 [71; 96]	59 [42; 75]	46 [30; 63]
Специфичность, %	53 [35; 71]	78 [60; 91]	84 [67; 95]
ОППР	1,9 [1,2; 2,7]	2,7 [1,3; 5,5]	2,9 [1,2; 7,1]
ОПОР	0,3 [0,1; 0,6]	0,5 [0,3; 0,8]	0,6 [0,5; 0,9]
Диагностическая точность, %	70 [58; 80]	69 [57; 79]	65 [53; 76]
ППЦ, %	68 [53; 81]	76 [57; 90]	77 [55; 92]
ОПЦ, %	77 [54; 92]	63 [46; 78]	57 [42; 72]

Таблица 4. Диагностическая ценность опросников STOP-BANG, БО и ШСЭ в выявлении умеренной степени САС у пациентов с инфарктом головного мозга

Диагностический критерий	STOP BANG [95% ДИ]	БО [95% ДИ]	ШСЭ [95% ДИ]
Чувствительность, %	92 [73; 99]	83 [63; 95]	58 [37; 78]
Специфичность, %	55 [36; 73]	77 [59; 90]	84 [66; 95]
ОППР	2,0 [1,4; 3,0]	3,7 [1,9; 7,3]	3,6 [1,5; 8,6]
ОПОР	0,2 [0,04; 0,6]	0,2 [0,1; 0,5]	0,5 [0,3; 0,8]
Диагностическая точность, %	73 [60; 84]	80 [67; 90]	71 [57; 83]
ППЦ, %	61 [43; 77]	74 [54; 89]	74 [49; 91]
ОПЦ, %	90 [67; 99]	86 [67; 96]	72 [55; 86]

Таблица 5. Диагностическая ценность опросников STOP-BANG, БО и ШСЭ в выявлении тяжелой степени САС у пациентов с инфарктом головного мозга

Диагностический критерий	STOP BANG [95% ДИ]	БО [95% ДИ]	ШСЭ [95% ДИ]
Чувствительность, %	100 [77; 100]	86 [57; 98]	50 [23; 77]
Специфичность, %	53 [35; 71]	78 [60; 91]	84 [67; 95]
ОППР	2,1 [1,5; 3,1]	3,9 [2,0; 7,8]	3,2 [1,2; 8,4]
ОПОР	0	0,2 [0,1; 0,7]	0,6 [0,3; 1,0]
Диагностическая точность, %	77 [62; 88]	82 [68; 92]	67 [52; 80]
ППЦ, %	48 [29; 68]	63 [38; 84]	58 [28; 85]
ОПЦ, %	100 [81; 100]	93 [76; 99]	79 [62; 91]

Чувствительность опросников STOP-BANG, БО и ШСЭ среди пациентов с легкой степенью САС составила 86, 59 и 46 % соответственно; у пациентов с умеренной степенью САС — 92, 83 и 58 % соответственно и среди пациентов с тяжелой степенью заболевания — 100, 86 и 50 % соответственно.

Таким образом, наибольшей чувствительностью обладали опросники STOP-BANG и БО в выявлении риска тяжелой степени САС (100 и 86 % соответственно). ШСЭ показала наименьшую чувствительность в вы-

явлении САС всех степеней тяжести, однако при этом оказалась наиболее специфичной (84 %). Для опросников STOP-BANG и БО показатели специфичности составили 53 и 78 % соответственно.

Наилучший показатель диагностической точности в выявлении легкой степени САС показал опросник STOP-BANG (70 %), в выявлении умеренной и тяжелой степеней заболевания — БО (81 и 82 % соответственно).

Кроме того, данные диагностические шкалы обладают относительно высокими

значениями ОППР и низкими ОПОР, что свидетельствует об их высокой прогностической ценности в выявлении САС всех степеней тяжести.

С практической точки зрения можно отметить, что при работе с пациентами с инфарктом головного мозга, у части которых наблюдались речевые расстройства той или иной степени выраженности, наиболее удобным в использовании оказался опросник STOP-BANG, так как требовались только утвердительные или отрицательные ответы. ШСЭ оказалась наиболее сложной в применении, что отнимало наибольшее время для заполнения.

В проведенном исследовании впервые была проанализирована эффективность опросников STOP-BANG, БО и ШСЭ в выявлении высокого риска САС у пациентов с инфарктом головного мозга в остром периоде заболевания. В большинстве зарубежных исследований и метаанализов, оценивающих эффективность опросника STOP-BANG, БО и ШСЭ среди пациентов с другими нозологиями, наилучшие результаты показателей чувствительности и диагностической точности были получены для опросника STOP-BANG и БО. ШСЭ при этом обладала высоким показателем специфичности и низким показателем чувствительности. На этом ос-

новании можно сделать вывод, что использование опросника STOP-BANG, БО и ШСЭ у пациентов с инфарктом головного мозга принципиально не отличается от их применения у пациентов с другими нозологиями и характеризуется схожими статистическими результатами [5-12].

Заключение

Опросник STOP-BANG и БО являются наиболее чувствительными в оценке риска САС у пациентов с инфарктом головного мозга, особенно в определении тяжелой степени САС, однако обладают при этом относительно низкими показателями специфичности.

ШСЭ отличается наибольшей специфичностью, однако низкий показатель чувствительности и относительная сложность формулировки вопросов ограничивают ее применение у пациентов с инфарктом головного мозга.

Таким образом, использование опросника STOP-BANG и БО удобно и информативно для скрининговой оценки риска САС у пациентов с инфарктом головного мозга, но должно дополняться инструментальными методами для достоверного исключения нарушений дыхания во сне у данных пациентов.

Список литературы

- Бузунов РВ, Пальман АД, Мельников АЮ, Авербух ВМ, Мадаева ИМ, Куликов АН. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(35):34–43.
- Floras JS. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An Enigmatic Risk Factor. *Circ Res*. 2018 Jun 8;122(12):1741–764. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.310783>
- Nair R, Radhakrishnan K, Chatterjee A, Gorthi SP, Prabhu VA. Sleep Apnea-Predictor of Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Mar;28(3):807–814. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.030>
- Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Jan 18;22(2):6. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1257-y>
- Amra B, Javani M, Soltaninejad F, Penzel T, Fietze I, Schoebel C, Farajzadegan Z. Comparison of Berlin Questionnaire, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scale for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in Persian Patients. *Int J Prev Med*. 2018 Mar 9;9:28. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_131_17
- El-Sayed IH. Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012;61(4):433–441.
- Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0143697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143697>
- Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, Wang YC, Guilleminault C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57–70.
- Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Medical Journal*. 2018;3(33):184–192.
- Pereira EJ, Driver HS, Stewart SC, Fitzpatrick MF. Comparing a combination of validated questionnaires and level III portable monitor with polysomnography to diagnose and exclude sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1259–1266.
- Saldías Peñafiel F, Gassmann Poniachik J, Canelo López A, Uribe Monasterio J, Díaz Patiño O. Accuracy of sleep questionnaires for obstructive sleep apnea syndrome screening. *Rev Med Chile*. 2018;146:1123–1134.
- Kim B, Lee EM, Chung YS, Kim WS, Lee SA. The utility of three screening questionnaires for obstructive sleep apnea in a sleep clinic setting. *Yonsei Med J*. 2015;56(3):684–690.

References

1. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYU, Averbukh VM, Madaeva IM, Kulikov AN. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Somnologists. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(35):34–43. (in Russ.)
2. Floras JS. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An Enigmatic Risk Factor. *Circ Res*. 2018 Jun 8;122(12):1741–1764. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.310783>
3. Nair R, Radhakrishnan K, Chatterjee A, Gorthi SP, Prabhu VA. Sleep Apnea-Predictor of Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Mar;28(3):807–814. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.030>
4. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Jan 18;22(2):6. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1257-y>
5. Amra B, Javani M, Soltaninejad F, Penzel T, Fietze I, Schoebel C, Farajzadegan Z. Comparison of Berlin Questionnaire, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scale for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in Persian Patients. *Int J Prev Med*. 2018 Mar 9;9:28. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_131_17
6. El-Sayed IH. Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012;61(4):433–441.
7. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0143697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143697>
8. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, Wang YC, Guilleminault C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57–70.
9. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Medical Journal*. 2018;3(33):184–192.
10. Pereira EJ, Driver HS, Stewart SC, Fitzpatrick MF. Comparing a combination of validated questionnaires and level III portable monitor with polysomnography to diagnose and exclude sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1259–1266.
11. Saldias Peñafiel F, Gassmann Poniachik J, Canelo López A, Uribe Monasterio J, Díaz Patiño O. Accuracy of sleep questionnaires for obstructive sleep apnea syndrome screening. *Rev Med Chile*. 2018;146:1123–1134.
12. Kim B, Lee EM, Chung YS, Kim WS, Lee SA. The utility of three screening questionnaires for obstructive sleep apnea in a sleep clinic setting. *Yonsei Med J*. 2015;56(3):684–690.

Информация об авторе / Information About the Authors

Сереброва Екатерина Вячеславовна, старший преподаватель кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии, ФПКиП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5210-7593>; e-mail: serebrovaev@mail.ru

Ekaterina V. Serebrova, Senior Lecturer at the Department of Neurology and Neurosurgery with the courses of Medical Rehabilitation, Psychiatry, Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5210-7593>; e-mail: serebrovaev@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Сереброва Екатерина Вячеславовна
e-mail: serebrovaev@mail.ru

Ekaterina V. Serebrova
e-mail: serebrovaev@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 05.01.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021



Гипотензивная терапия вторичной глаукомы у пациентов с эндокринной офтальмопатией

© О. П. Садовская

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность монотерапии и комбинированной терапии вторичной глаукомы (ВГ) у пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП).

Материалы и методы. Обследовано 145 пациентов (290 глаз и орбит) с различными формами и активностью ЭОП. Из них 30 пациентам (58 глаз и орбит) выставлен диагноз: «Впервые выявленная ВГ, развившаяся на фоне ЭОП» (20 % случаев).

Исходно пациентам с ВГ назначена монотерапия бета-адреноблокаторами (ББ) или аналогами простагландинов (АПГ). При отсутствии компенсации ВГД через 2 недели назначены фиксированные комбинации бета-адреноблокатор/ингибитор карбоангидразы (ББ/ИКА) или бета-адреноблокатор/аналог простагландинов (ББ/АПГ).

Результаты. Монотерапия АПГ в 33 % случаев снизила уровень ВГД на 29 % от исходного при повышении офтальмотонуса в пределах Ме 27 [26;28] мм рт. ст. (критерий Уилкоксона, $p = 0,005$). При показателях ВГД свыше 29 [28;31] мм рт. ст. комбинация ББ/АПГ снизила ВГД на 33 % от исходного.

Заключение. Монотерапия ВГ у пациентов с ЭОП эффективна при повышении ВГД в пределах Ме 27 [26;28] мм рт. ст. При исходном уровне ВГД свыше 29 [28;31] мм рт. ст. целесообразно на старте назначать комбинированную терапию ББ/АПГ.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, вторичная глаукома, гипотензивная терапия.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Садовская ОП. Гипотензивная терапия вторичной глаукомы у пациентов с эндокринной офтальмопатией. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):48–54. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-7>

Hypotensive therapy of secondary glaucoma in patients with endocrine ophthalmopathy

© Olga P. Sadovskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the efficiency of monotherapy and fixed combination therapy of secondary glaucoma (SG) in patients with endocrine ophthalmopathy (EOP).

Materials and methods. We examined 145 patients (290 eyes and orbits) with different forms and activity of EOP. Among them, 30 patients (58 eyes and orbits) were diagnosed with "SG detected for the first time and associated with EOP" (20 % of the cases).

The patients with SG received beta-adrenoblockers (BA) or prostaglandin analogues (PGA) as initial monotherapy. Two weeks later, in the absence of intraocular pressure (IOP) compensation, fixed combinations of beta-blocker/carbonic or anhydrase inhibitor (BB/CAI) or beta-blocker/prostaglandin analogue (BB/PGA) were prescribed.

Results. The PGA monotherapy reduced the IOP level by 29 % compared to the baseline level in 33 % of the cases in increased ophthalmic tonus within Me 27 [26;28] mm Hg. (Wilcoxon test, $p = 0.005$). In IOP levels over 29 [28;31] mmHg, BB/PGA fixed combination therapy reduced IOP by 33 % from the baseline level.

Conclusion. SG monotherapy in patients with EOP is effective in increased IOP within Me 27 [26;28] mmHg. In initial IOP levels higher than 29 [28;31] mmHg, it is expedient to prescribe BB/PGA fixed combination therapy as initial therapy.

Key words: endocrine ophthalmopathy, secondary glaucoma, hypotensive therapy.

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Sadovskaya OP. Hypotensive therapy of secondary glaucoma in patients with endocrine ophthalmopathy. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):48–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-7>

Введение

В настоящее время глаукому определяют как хроническое, мультифакториальное, медленно прогрессирующее и продолжительное время бессимптомное заболевание [1, 2]. Среди множества заболеваний, ассоциированных с глаукомой, патология щитовидной железы (ЩЖ) является одним из факторов риска развития.

В последние годы отмечается рост аутоиммунных заболеваний ЩЖ (диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит), особенно среди людей молодого, работоспособного и репродуктивного возраста [3, 4]. При этом патология щитовидной железы является фактором риска возникновения, прогрессирования и более тяжелого течения эндокринной офтальмопатии (ЭОП).

Первичным звеном в патогенезе ЭОП является аутоиммунный процесс, приводящий к развитию отека глазодвигательных мышц, ретробульбарной клетчатки и увеличению объема содержимого орбиты [5, 6, 7]. При этом при отечной форме ЭОП могут присутствовать либо избирательные поражения экстраокулярных мышц (ЭОМ) или орбитальной клетчатки (при стимуляции субпопуляции орбитальных фибробластов, ответственных за липогенез), либо сочетанное поражение мягких тканей орбиты [5, 6, 8]. По данным Бровкиной А.Ф., отечный экзофтальм составляет около 63% случаев и подразделяется на компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную стадию процесса [5]. Наиболее тяжелое течение имеют миогенная и смешанная формы отечного экзофтальма в стадии субкомпенсации и декомпенсации с высокой степенью активности процесса. Увеличение объема экстраокулярных тканей приводит к повышению внутриорбитального давления, смещению глазного яблока кпереди (самодекомпрессия орбиты) и механическому сдавлению структур глазного яблока, что и является первичным компонентом развития офтальмогипертензии [5, 8, 9].

Сдругой стороны, при переходе активной стадии воспаления в фиброзную происходит уменьшение отека экстраокулярных тканей, появляются признаки атрофии, фиброза уплотнения и снижения эластичности тканей с формированием стойкого экзофтальма и диплопии [5]. Можно считать, что в этом

случае сохраняется тенденция к компрессии глазного яблока уплотненными тканями.

Повышение внутриорбитального давления приводит к нарушению венозного оттока в верхней и нижней глазничных венах, повышению давления в эписклеральных венах, снижению легкости оттока внутриглазной жидкости [10, 11, 12].

При гониоскопии угла передней камеры (УПК) у пациентов с ЭОП визуализируются структурные изменения: в активную стадию отечной формы характерен отек корня радужной оболочки, сосудистый стаз, приводящий при длительной гипоксии к появлению новообразованных сосудов, дистрофическим изменениям корня радужной оболочки и трабекулярной сети.

Доказано, что пациенты с ЭОП являются группой риска развития вторичной глаукомы, вероятность развития которой коррелирует с активностью и тяжестью эндокринной офтальмопатии [11, 13]. Продолжительное тяжело-активное течение ЭОП, длительное применение глюкокортикостероидов повышают риск развития и прогрессирования вторичной глаукомы. Поэтому своевременная диагностика и выбор эффективной тактики лечения при развитии ВГ на фоне ЭОП представляет собой важную клиническую задачу.

Цель исследования

Оценить эффективность монотерапии и комбинированной терапии, а также активность течения процесса у пациентов с впервые выявленной ВГ, развившейся на фоне ЭОП.

Материалы и методы

Проведено исследование 145 пациентов (290 глаз и орбит) с различными формами ЭОП. Из них диагноз: «Впервые выявленная ВГ, развившаяся на фоне ЭОП», выставлен 30 пациентам (58 глаз и орбит), что составило 20 % случаев. I стадия глаукомы диагностирована у 10 пациентов, II стадия глаукомы — у 19 пациентов. В нашем исследовании пациентов с III и IV стадиями развития глаукомы не выявлено.

Алгоритм обследования пациентов с ЭОП включал: жалобы, анамнез, визометрию, определение характера зрения, определение

объема монокулярных дукций на дуге Ферстера, экзофтальмометрию по Гертелю, тонометрию по Маклакову грузом массой 10 граммов, гониоскопию трехзеркальной линзой Гольдмана, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование ретробульбарного пространства (ОТI-scanUS-3300 (Канада)), оптическую когерентную томографию сетчатки (Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss, USA)), статическую периметрию (Humphrey Zeiss HFAII 740i (Германия)), пороговая программа SITA-Standard, тест 30–2. Для уточнения формы ЭОП, степени тяжести, размера глазодвигательных мышц всем пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит (Signa Infinity (GE)). Также при МРТ-исследовании вычислялся объем ретробульбарной клетчатки (РБК) с помощью программного обеспечения рабочей станции МР-томографа ADWin фирмы GE. Для определения объема РБК использовались аксиальные T1-взвешенные изображения.

Диагноз ВГ верифицировался на основании данных гониоскопии при наличии характерных изменений УПК у пациентов с ЭОП: неоваскуляризация и обнажение сосудов корня радужной оболочки, дистрофические изменения корня радужной

оболочки и трабекулярной сети. Также диагноз ВГ выставлен на основании данных анамнеза у пациентов, имевших длительное активное течение ЭОП, находившихся на курсе глюкокортикостероидной терапии. При постановке диагноза ВГ также учитывался объем и гипертрофия РБК.

Из исследуемой группы исключены пациенты с другими формами вторичной глаукомы, с миопией и гиперметропией средней и высокой степени, с тяжелым соматическим статусом: сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, флеботромбоз); цирроз печени, гепатит, почечная недостаточность, сахарный диабет.

Исходя из полученных данных определена активность аутоиммунного процесса с помощью шкалы клинической активности CAS (Clinical Activity Score, Mourits et al. в редакции 1997) в баллах для каждой орбиты по семи параметрам: два симптома и пять клинических признаков.

Клиническая характеристика исследуемой группы отображена в виде таблицы со значениями медианы и интерквартильным размахом (верхняя и нижняя квартиль) (таблица 1).

Таблица 1 — Клиническая характеристика обследуемой группы

Исследуемый показатель	Вторичная глаукома, n=58
Средний возраст, лет, Me [25;75]	55[52;64]
Экзофтальмометрия по Гертелю, мм, Me [25;75]	21[20;23]
Активность процесса по шкале CAS, Me [25;75]	2[1;2]
ВГД, мм рт. ст., Me [25;75]	27[25;32]
Ср.длительность течения ЭОП, мес., Me [25;75]	26[12;35,5]

Пациенты консультированы эндокринологом. Диагноз патологии ЩЖ установлен эндокринологом на основании анамнеза, данных осмотра и показателей уровня гормонов щитовидной железы.

Всем пациентам с впервые выявленной глаукомой на старте назначена монотерапия препаратами первого выбора: бета-адреноблокаторы (ББ) по 1 капле 2 раза в день или аналоги простагландинов (АПГ) по 1 капле 1 раз в день. При отсутствии достижения давления «цели» в течение двух недель пациенты переведены на комбинированную терапию. В качестве комбинированной терапии назначались фиксированные комбинации: бета-адреноблокатор и ингибитор карбоангидразы (ББ/ИКА) по 1 капле

2 раза в день или бета-адреноблокатор и аналог простагландинов (ББ/АПГ) по 1 капле 1 раз в день. Учитывая изменения глазной поверхности у пациентов с ЭОП, предпочтение отдавалось бесконсервантным формам гипотензивных препаратов.

Эффективность гипотензивной терапии оценена на основании данных тонометрии, динамики зрительных функций, данных периметрии и оптической когерентной томографии (ОКТ) через 1 месяц после достижения целевых показателей офтальмотонуса.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения: Microsoft Excel и пакета «Statistica», 10 (Stat Soft, Inc., USA). Количественные данные в группах проверялись

на нормальность распределения с помощью теста Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk's W-test), данные приведены в виде медианы (Me), первым и третьим квартилями (Q_{25} - Q_{75}). При сравнении групп использовали непараметрические критерии: для анализа количественных признаков в двух зависимых группах - критерий Уилкоксона (Wilcoxon), для сравнения двух независимых групп — критерий Манна — Уитни (Mann — Whitney). Критический уровень значимости при проверке статистических теорий принят равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Диагноз: «Впервые выявленная ВГ, развившаяся на фоне ЭОП» выставлен в 20 % случаев (58 глаз и орбит). Средняя длительность течения ЭОП от дебюта до постановки диагноза вторичной глаукомы составила Me 26 [12;35,5] мес. Активность процесса по шкале CAS на момент постановки диагноза — Me 2 [1;2] балла. При постановке диагноза всем пациентам назначен капельный гипотензивный режим. Гипотензивный эффект препаратов у пациентов оценивался через 2 недели от начала инстилляций и через 1 месяц после достижения целевых показателей ВГД.

Всем пациентам с ВГ на старте назначена монотерапия препаратами первого выбора: 14 пациентам (28 глаз) — ББ и 15 пациентам (30 глаз) — АПГ. Однако только в 28 % случаев (16 глаз) монорежим (ББ, АПГ) позволил снизить уровень ВГД до целевых показателей.

Компенсация офтальмотонуса в подгруппе пациентов, находящихся на монотерапии ББ, достигнута в 21 % случаев (6 глаз). Исходный уровень ВГД в подгруппе с компенсацией офтальмотонуса на гипотензивной терапии ББ составил Me 27 [26;28] мм рт. ст., ВГД через месяц после достижения целевых параметров офтальмотонуса — Me 19 [19;20] мм рт. ст. (рисунок 1). Активность процесса по шкале CAS — Me 2 [1;2].

Компенсация офтальмотонуса в подгруппе пациентов, находящихся на монотерапии АПГ, достигнута в 33 % случаев (10 глаз). Исходный уровень ВГД при компенсации офтальмотонуса на гипотензивной терапии АПГ (10 глаз) — Me 27 [26;27] мм рт. ст., ВГД через месяц после достижения целевых параметров офтальмотонуса — Me 19 [18;20] мм рт. ст. (рисунок 1). Активность процесса по шкале CAS — Me 2 [1;2].

Сравнение показателей уровня ВГД в подгруппах пациентов до назначения гипотензивной терапии и на фоне капельного режима не выявило статистически значимых различий между подгруппами (критерий Манна — Уитни, $p = 1,0$ и $p = 0,6$ соответственно).

Снижение уровня ВГД статистически значимо в двух подгруппах (критерий Уилкоксона, $p = 0,01$ и $p = 0,005$ соответственно).

При отсутствии компенсации ВГД до целевых параметров на монотерапии назначена комбинированная терапия. Сформировано две подгруппы пациентов.

В первой подгруппе 10 пациентам (20 глаз) назначена фиксированная комбинация ББ/ИКА. Активность процесса по шкале CAS составила Me 2 [1; 2]. Компенсация уровня офтальмотонуса достигнута у всех пациентов в данной подгруппе. ВГД до назначения терапии — Me 29 [28; 30,5] мм рт. ст., ВГД через месяц после достижения целевых параметров — Me 20 [18,5; 21] мм рт. ст. (рисунок 1).

Во второй подгруппе 11 пациентам (22 глаза) назначена фиксированная комбинация ББ/АПГ. Активность процесса по шкале CAS составила Me 2 [1; 2]. Компенсация уровня офтальмотонуса также достигнута у всех пациентов и в данной подгруппе. ВГД до назначения терапии — Me 29 [29; 31] мм рт. ст., ВГД на фоне терапии — Me 19 [18; 20] мм рт. ст. (рисунок 1).

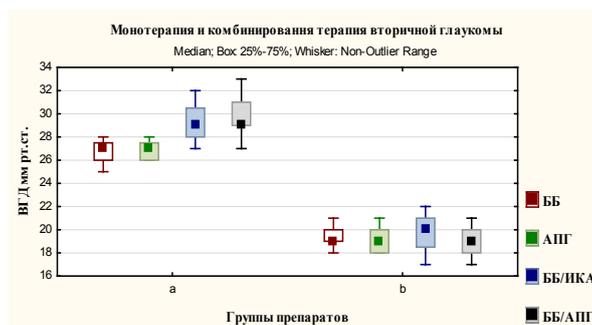


Рисунок 1. Динамика уровня ВГД на монотерапии и комбинированной терапии у пациентов с ВГ

При сравнении показателей уровня ВГД в подгруппах пациентов до назначения комбинированной гипотензивной терапии и на фоне гипотензивного режима не обнаружено статистически значимых различий (критерий Манна — Уитни, $p = 0,4$ и $p = 0,38$ соответственно).

При анализе гипотензивного эффекта препаратов у пациентов с ВГ при назначении монотерапии ББ и АПГ было выявлено, что уровень ВГД снизился на 29 % от исходного. При использовании фиксированной комбинации ББ/ИКА уровень ВГД снизился от исходного на 30 %, а ББ/АПГ — на 33 % (рисунок 2).



Рисунок 2. Снижение уровня ВГД (%) от исходного уровня при использовании различных групп препаратов у пациентов с вторичной глаукомой

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с вторичной глаукомой на различных гипотензивных режимах

Показатели	ББ (n = 6)	АПГ (n = 10)	Комбинация ББ/ИКА (n = 20)	Комбинация ББ/АПГ (n = 22)
ВГД, мм рт. ст., Ме [25;75] исходное	27[26;28]	27[26;27]	29[28;30,5]	29[29;31]
ВГД, мм рт. ст., Ме [25;75] через 1 месяц	19[19;20]*	19[18;20]*	20[19;21]*	19[18;20]*
Активность САС, Ме [25;75] исходная	2[1;2]	2[1;2]	2[1;2]	2[1;2]
Активность САС, Ме [25;75] через 1 месяц	2[1;2]	2[1;2]	2[1;2]	2[1;2]
Средняя толщина СНВС, мкм, Ме [25;75] исходная	80[78;82]	82[77;85]	72[70;79]	69[67;79]
Средняя толщина СНВС, мкм, Ме [25;75] через 1 месяц	79[73;81]	83[76;89]	74[71;78]	72[70;81]
Корригированная острота зрения, Ме [25;75] исходная	0,8[0,7;1,0]	0,8[0,7;0,9]	0,6[0,5;0,8]	0,55[0,5;0,8]
Корригированная острота зрения, Ме [25;75] через 1 месяц	0,8[0,7;1,0]	0,8[0,7;1,0]	0,5[0,45;0,8]	0,6[0,5;0,8]
MD (dB) исходная	-4,6 [-3,8; -6,91]	-5,2 [-4,7; -7,11]	-7,28 [-6,4; -9,1]	-8,12 [-6,6; -11,4]
MD (dB) через 1 месяц	-4,55 [-3,7; -6,29]	-3,9 [-3,4; -5,1]*	-7,15 [-6,9; -9,5]	-7,5 [-5,6; -9,8]*

Примечание: * $p < 0,05$ — статистическая значимость различий при сравнительном анализе в группе до лечения и на фоне гипотензивной терапии через 1 месяц (критерий Уилкоксона)

При оценке эффективности гипотензивной терапии учитывались данные тонометрии, динамика зрительных функций, данные периметрии и ОКТ через 1 месяц (таблица 2). При анализе средней толщины СНВС перипапиллярной зоны по данным ОКТ при компенсации уровня ВГД на различных гипотензивных режимах было выявлено, что морфометрические параметры ДЗН остались без статистически значимых измене-

ний (критерий Уилкоксона, $p > 0,05$). Также не выявлено статистически значимых изменений при оценке корригированной остроты зрения (критерий Уилкоксона, $p > 0,05$), что свидетельствует о стабилизации зрительных функций на всех подобранных режимах. При оценке периметрического индекса MD в динамике через 1 месяц выявлено статистически значимое улучшение средних показателей светочувствительности сетчатки

на 12 % от исходного в подгруппе пациентов с ВГ на монотерапии АПГ и на 7 % — в подгруппе пациентов на фиксированной комбинации ББ/АПГ (критерий Уилкоксона, $p < 0,05$).

Выводы

1. Диагноз вторичной глаукомы выставлен в 20 % случаев у пациентов при неактивном течении процесса САС, Ме 2 [1;2] балла и средней длительности течения ЭОП, Ме 26 [12;35,5] мес. от дебюта ЭОП до постановки диагноза вторичной глаукомы.

2. Монотерапия вторичной глаукомы, развившейся на фоне ЭОП, эффективна при повышении уровня ВГД в пределах Ме 27 [26;28] мм рт. ст.

3. В качестве монотерапии целесообразно назначение АПГ, которые позволяют

снизить уровень офтальмотонуса на 29 % и улучшить средние показатели светочувствительности сетчатки на 12 % от исходного.

4. При исходном уровне офтальмотонуса свыше 29 [28;31] мм рт. ст. целесообразно на старте назначать комбинированную терапию.

5. Фиксированная комбинация ББ/ИКА снижает уровень ВГД на 30 % от исходного (критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$), что позволяет достигнуть «давление цели» и стабилизировать зрительные функции.

6. Фиксированная комбинация ББ/АПГ позволяет более эффективно снизить уровень ВГД (на 33 % от исходного) и улучшить средние показатели светочувствительности сетчатки на 7 % по данным компьютерной периметрии.

Список литературы

1. Алешаев МИ. Факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Пенза, РФ: ГОУ ДПО ПИУ; 2009. 14 с.
2. Еричев ВП, Онищенко АА, Куроедов АВ, Петров СЮ, Брежнев АЮ, Антонов АА и др. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2019;19(2):81-86. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-2-81-86>
3. Song R, Wang B, Yao Q, Li Q, Jia X and Zhang J. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Immunol.* 2019 Oct 1;10:2349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02349>
4. Дедов ИИ, Трошина ЕА, Антонова СС. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. *Проблемы эндокринологии*. 2002;48(2):6-13. <https://doi.org/10.14341/probl11500>
5. Бровкина АФ. Эндокринная офтальмопатия. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 176 с.
6. Carballo M, De Sá B, Rocha D, Arbex A. Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: A Literature Review. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2017;7(1):77-87. <https://doi.org/10.4236/ojemd.2017.71008>
7. Gontarz-Nowak K, Szychińska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E. Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *J Clin Med*. 2021 Dec 23;10(1):16. <https://doi.org/10.3390/jcm10010016>
8. Бровкина АФ. Оптическая нейропатия и отёчный экзофтальм: симптом или осложнение? *Офтальмологические ведомости*. 2020;13(1):71-76. <https://doi.org/10.17816/OV25334>
9. Яценко ОЮ, Тюрин ИЕ. Рентгеносемиотика эндокринной офтальмопатии. Часть 1. Экстраокулярные мышцы и орбитальная клетчатка. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016;97(3):133-142. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-3-133-142>
10. Потёмкин ВВ, Гольцман ЕВ, Ковалёва МС. Уровень эписклерального венозного давления у пациентов с эндокринной офтальмопатией. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(3):21-25. <https://doi.org/10.17816/OV11321-25>
11. Лихванцева ВГ, Коростелёва ЕВ, Ковеленова ИВ, Буданова СВ, Бен РА. Дефицит глазного кровотока - ключевой фактор, определяющий форму вторичной глаукомы при эндокринной офтальмопатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(3):43-49. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-3-43-49>
12. Дравица ЛВ, Садовская ОП, Шестакова НА. Особенности гидродинамики глаз у пациентов с различными формами эндокринной офтальмопатии. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2018;(2):198-205. <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/3908>
13. Cross JM, Girkin CA, Owsley C, McGwin G Jr. The association between thyroid problems and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(11):1503-1505. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.147165>

References

1. Aleshaev MI. *Fakторы riska razvitiya pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy*. Penza, RF: GOU DPO PIU; 2009. 14 p. (in Russ.)
2. Eriчев VP, Onishchenko AL, Kuroedov AV, Petrov SYu, Brezhnev AYu, Antonov AA i dr. Oftal'mologicheskie fakторы riska razvitiya pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy. *Klinicheskaya Oftal'mologiya*. 2019;19(2):81-86. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-2-81-86> (in Russ.)
3. Song R, Wang B, Yao Q, Li Q, Jia X and Zhang J. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Immunol.* 2019 Oct 1;10:2349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02349>
4. Dedov II, Troshina EA, Antonova SS. Autoimmunnye zabolovaniya shchitovidnoy zhelezy: sostoyanie problemy. *Problemy Endokrinologii*. 2002;48(2):6-13. <https://doi.org/10.14341/probl11500>
5. Brovkinа AF. *Endocrine ophthalmopathy*. Moscow, RF: Geotar Media; 2008. 176 p. (in Russ.)
6. Carballo M, De Sá B, Rocha D, Arbex A. Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: A Literature Review. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2017;7(1):77-87. <https://doi.org/10.4236/ojemd.2017.71008>

Diseases. 2017;7(1):77–87. <https://doi.org/10.4236/ojemd.2017.71008>

7. Gontarz-Nowak K, Szychlińska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E. Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *J Clin Med*. 2021 Dec 23;10(1):16. <https://doi.org/10.3390/jcm10010016>

8. Brovkina A.F. Optic neuropathy and exophthalmos edematous: symptom or complication? *Ophthalmology Journal*. 2020;13(1):71–76. (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV25334>

9. Yatsenko OYu, Tyurin IE. X-ray semiotics of endocrine ophthalmopathy. Part 1. Extraocular muscles and orbital cellular tissue. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii* (Russian Journal of Radiology). 2016;97(3):133–142. (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-3-133-142>

10. Potemkin VV, Goltsman EV, Kovaleva M. Episcleral venous pressure level in patients with thyroid associated orbitopathy. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(3):2–25. (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/OV11321-25>

11. Likhvantseva VG, Korosteleva EV, Kovelonova IV, Budanov SV, Ben Rezh A. Deficiency of eye blood flow as a key factor determining the form of secondary glaucoma in endocrine ophthalmopathy. *Russian Ophthalmological Journal* 2016;9(3):43–49. (in Russ.). [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(92\)90793-r](https://doi.org/10.1016/0014-4835(92)90793-r)

12. Dravitsa LV, Sadovskaya OP, Shestakova NA. Eye hydrodynamics in patients with different forms of endocrine. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2018;8(2):98–205. (in Russ.). <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/3908>

13. Cross JM, Girkin CA, Owsley C, McGwin G Jr. The association between thyroid problems and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(11):1503–1505. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.147165>

Информация об авторе / Information About the Author

Садовская Ольга Петровна, ассистент курса офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1249-6878>; e-mail: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Olga P. Sadovskaya, Assistant Lecturer at the Course of Ophthalmology, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1249-6878>; e-mail: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Садовская Ольга Петровна
e-mail: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Olga P. Sadovskaya
e-mail: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 02.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 616.155.25:616.72-002.77-07

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-8>

Морфо-функциональные особенности тромбоцитов у пациентов с ревматоидным артритом

© Ж. В. Зубкова, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить морфо-функциональные свойства тромбоцитов у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в комплексе с другими клинико-лабораторными особенностями заболевания.

Материалы и методы. Изучены параметры тромбоцитарного гемостаза у 51 пациента с РА с различной степенью активности заболевания согласно индексу DAS28.

Результаты. Установлено, что количество тромбоцитов в периферической крови и их агрегационные свойства зависят от показателей активности воспалительного процесса (степень активности, СОЭ, уровень С-реактивного белка). Тромбоцитарные индексы (MPV, P-LCR, PDW) взаимосвязаны с относительным количеством лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови. У пациентов с РА, серопозитивных по ревматоидному фактору, его титр ассоциирован с морфо-функциональными параметрами тромбоцитов (количество тромбоцитов, MPV, максимальная степень агрегации в тесте с АДФ).

Заключение. Роль тромбоцитов в патогенезе РА не ограничивается исключительно гемостатической функцией. Выявленные нами ассоциации между активностью тромбоцитов и клинико-лабораторными особенностями заболевания указывают на их активное участие в иммунологических процессах.

Ключевые слова: *тромбоциты, тромбоцитарные индексы, агрегация тромбоцитов.*

Вклад авторов: Зубкова Ж.В., Новикова И.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: Зубкова ЖВ, Новикова ИА. Морфо-функциональные особенности тромбоцитов у пациентов с ревматоидным артритом. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):55–61. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-8>

Morphofunctional properties of platelets in patients with rheumatoid arthritis

© Zhanna V. Zubkova, Irina A. Novikova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to assess the morphofunctional properties of platelets in patients with rheumatoid arthritis (RA) in combination with other clinical and laboratory characteristics of the disease.

Materials and methods. The parameters of platelet hemostasis were studied in 51 RA patients with varying degrees of disease activity according to the DAS28 index.

Results. It has been found that the count of platelets in the peripheral blood and their aggregation properties depend on the indicators of the activity of the inflammatory process (degree of activity, ESR, level of C-reactive protein). Platelet indices (MPV, P-LCR, PDW) are interrelated with the relative counts of lymphocytes and segmented neutrophils in the peripheral blood. In RA patients who are seropositive for rheumatoid factor, its titer is associated with the morphofunctional properties of platelets (platelet count, MPV, maximum degree of aggregation in the ADP test).

Conclusion. The role of platelets in the RA pathogenesis is not limited exclusively to the hemostatic function. The associations we identified between the platelet activity and the clinical and laboratory characteristics of the disease are indicative of their active participation in immunological processes.

Key words: *platelets, platelet indices, platelet aggregation.*

Author contributions: Zubkova ZhV, Novikova IA.: 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: Zubkova ZhV, Novikova IA. Morphofunctional properties of platelets in patients with rheumatoid arthritis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):55–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-8>

Введение

В настоящее время тромбоцитам отводится важная роль в развитии и прогрессировании патологического процесса при ревматоидном артрите (РА). У пациентов с РА аутоиммунная агрессия приводит к поражению эндотелиальной выстилки сосудов, и как следствие, активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. В свою очередь гиперактивация тромбоцитов может явиться причиной нарушений микроциркуляции и развития серьезных осложнений [1, 2].

В исследованиях последних лет продемонстрирована важнейшая роль тромбоцитов в реализации иммунных реакций. Так, специфический тромбоцитарный белок PF4, высвобождаемый из α -гранул тромбоцитов при их стимуляции, не только активирует прокоагулянтный потенциал, но и усиливает хемотаксис нейтрофилов, повышает их фагоцитарную и бактерицидную активность [3]. P-селектин опосредует образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и участвует в рекрутировании лейкоцитов в очаг воспаления [1]. Наличие на поверхности тромбоцитов рецепторов TLR4, ICAM2, RANTES и др. позволяет им взаимодействовать непосредственно с клетками иммунной системы, регулируя иммунный ответ. Также тромбоциты способны выступать как антигенпрезентирующие клетки посредством молекул HLA I класса и активации CD8+ T-лимфоцитов [4]. В связи с этим количественные и дисфункциональные изменения тромбоцитов могут служить одним из важных звеньев патогенеза РА и потенциальными диагностическими маркерами.

Цель исследования

Оценить морфо-функциональные свойства тромбоцитов у пациентов с РА в комплексе с другими клинико-лабораторными особенностями заболевания.

Материалы и методы

В исследование включен 51 пациент, (26 серопозитивных и 25 серонегативных по обще-

му РФ) с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.) в возрасте от 20 до 50 лет, среди них 43 женщины и 8 мужчин. Степень активности РА, согласно индексу DAS28 [5], квалифицировалась как низкая у 14 пациентов, умеренная — у 24, высокая — у 13 человек. Все пациенты проходили лечение в ревматологическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» и были обследованы в день поступления в стационар. В исследование не включались лица, имеющие ВИЧ-инфекцию, первичный иммунодефицит, злокачественные новообразования, острые инфекционно-воспалительные заболевания, сахарный диабет. Контрольную группу составили 65 клинически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Всем пациентам проводилось комплексное лабораторное обследование, включающее общеклинические, биохимические и специальные иммунологические тесты (определение титров аутоантител к цитруллинированному виментину (anti-MCV) и циклическому цитруллиновому пептиду (anti-CCP) и др.). Титры anti-MCV и anti-CCP определялись иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе ALEGRIA (Orgentec, Германия). Результат выражали в МЕ/мл.

Определение количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT2000i (Sysmex Corporation, Япония).

Агрегационные свойства тромбоцитов оценивали турбидиметрическим методом с помощью фотооптического агрегометра «СОЛАР» AP2110 (ЗАО «СОЛАР»). В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали раствор АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл. Концентрацию общего ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) определяли в сыворотке крови методом латекс-агглютинации (тест-системы ООО «Анализ МедПром», Республика Беларусь). Результат выражали в МЕ/мл для РФ и в мг/л — для СРБ.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов: критерий Н Краскела — Уоллеса, критерий U Манн — Уитни, корреляционный анализ Спирмена. Результат выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25 %; 75 %). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении исследования нами установлено, что количество тромбоцитов в периферической крови у пациентов с РА превышало значения контрольной группы

($297,0 (218,0; 374,0) \times 10^9/\text{л}$ vs $221,0 (188,0; 270,5) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,01$). Были выявлены статистически значимые различия в количестве тромбоцитов у пациентов с различной степенью активности заболевания и здоровых лиц ($N = 23,13$; $p < 0,0001$). Уровень тромбоцитов у пациентов с умеренной и высокой степенью активности был значимо выше в сравнении с контрольной группой ($p = 0,012$ и $p < 0,0001$ соответственно). При этом количество тромбоцитов прогрессивно увеличивалось по мере роста активности заболевания ($p = 0,02$ и $p = 0,047$ для второй и третьей степеней соответственно) (рисунок 1).

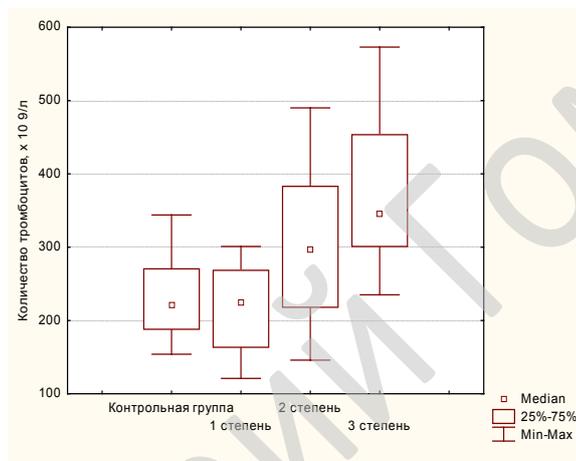


Рисунок 1. Количество тромбоцитов в крови пациентов с РА в зависимости от степени активности заболевания

Примечания: Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %); * — различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с первой степенью активности заболевания; ** — различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с первой и второй степенью активности заболевания; \diamond — различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой

Пациенты с максимально высоким количеством тромбоцитов в периферической крови (выше $400 \times 10^9/\text{л}$, $n = 8$) имели более высокое содержание лейкоцитов ($9,6 (9,5; 11,0) \times 10^9/\text{л}$ vs $7,2 (5,7; 9,1) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,003$) и значения СОЭ ($42,5 (30,5; 47,5)$ vs $15,5 (6,5; 28)$, $p = 0,0005$) по сравнению с остальными пациентами. Установлена значимая взаимосвязь уровня тромбоцитов в крови с содержанием лейкоцитов ($r = 0,52$; $p = 0,0002$), значениями СОЭ ($r = 0,58$; $p = 0,00002$) и СРБ ($r = 0,48$; $p = 0,004$). При этом количество тромбоцитов у пациентов с повышенным уровнем СРБ, значимо превышало этот показатель у пациентов, отрицательных по СРБ ($301 (241; 395) \times 10^9/\text{л}$ vs $231 (169; 300) \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,046$). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [1] и свидетельствуют о возможности использования количественных параметров тромбоцитов как дополнительного маркера активности РА.

Возможно, повышенные значения тромбоцитов в периферической крови пациентов обусловлены действием провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО α), гиперпродукция которых продемонстрирована при РА и которые, как известно, приводят к усилению тромбоцитопоэза [6].

Значения тромбоцитарных индексов, таких как средний объем тромбоцитов (MPV), коэффициент крупных тромбоцитов (P-LCR) и степень анизоцитоза тромбоцитов (PDW) у пациентов с РА не имели значимых отличий от референтных показателей. В то же время их значения у пациентов обратно коррелировали с относительным количеством сегментоядерных нейтрофилов ($r = -0,54$; $p = 0,005$; $r = -0,43$; $p = 0,04$ и $r = -0,51$; $p = 0,01$ соответственно) и были прямо взаимосвязаны с процентным содержанием лимфоцитов в периферической крови ($r = 0,54$; $p = 0,006$; $r = 0,47$; $p = 0,03$ и $r = 0,53$; $p = 0,007$ соответственно). В группе пациентов, у которых

содержание P-LCR превышало 35 % ($n = 9$) относительно количество лимфоцитов оказалось более высоким в сравнении с остальными пациентами (23,5 (19,0; 29,0) vs 32,0 (31,0; 33,0); $p = 0,03$). Известно, что продуцируемые лимфоцитами IL-3 и IL-6 оказывают тромбопоэтическое действие на мегакариоциты, приводящее не только к увеличению количества тромбоцитов, но и к образованию их более крупных форм [6, 7], что, возможно, объясняет прямую взаимосвязь между объемными параметрами тромбоцитов (MPV, P-LCR и PDW) и количеством лимфоцитов.

Известно, что одним из потенциальных «агонистов» тромбоцитов при системных заболеваниях соединительной ткани является РФ [8]. В нашем исследовании количество тромбоцитов и значения тромбоцитарных индексов (PCT, PDW, MPV) у серопозитивных по общему РФ пациентов ($n = 26$) не отличались от аналогичных показателей у пациентов с серонегативным РА ($n = 25$). При этом в группе серопозитивных пациентов отмечалась взаимосвязь концентрации РФ с количеством тромбоцитов и показателем среднего

объема тромбоцитов (MPV) ($r = 0,7$; $p = 0,0002$ и $r = -0,7$; $p = 0,009$ соответственно). При значениях общего РФ более 30 МЕ/мл ($n = 21$) количество тромбоцитов составило $315 (250; 436) \times 10^9/\Delta$, что значимо превышало аналогичный показатель пациентов с более низким титром РФ (менее 30 МЕ/мл, $n = 7$) ($169 (146; 181) \times 10^9/\Delta$ ($p = 0,002$)). Средний объем тромбоцитов и ширина распределения тромбоцитов по объему (MPV, PDW), напротив, были ниже в группе пациентов с высокими значениями РФ ($p = 0,03$ и $p = 0,049$) (10,5 (9,4; 10,7) vs 12,0 (11,7; 12,7) и 12,4 (10,3; 14,1) vs 16,1 (14,8; 17,1) соответственно).

Помимо повышенного содержания тромбоцитов у пациентов с РА наблюдалось и усиление их агрегационных свойств. Медианные значения показателей максимальной степени агрегации тромбоцитов и времени достижения максимальной агрегации при стимуляции АДФ в общей группе пациентов значимо превышали параметры контрольной группы ($p = 0,00001$ и $p = 0,000001$). Данные представлены на рисунке 2.

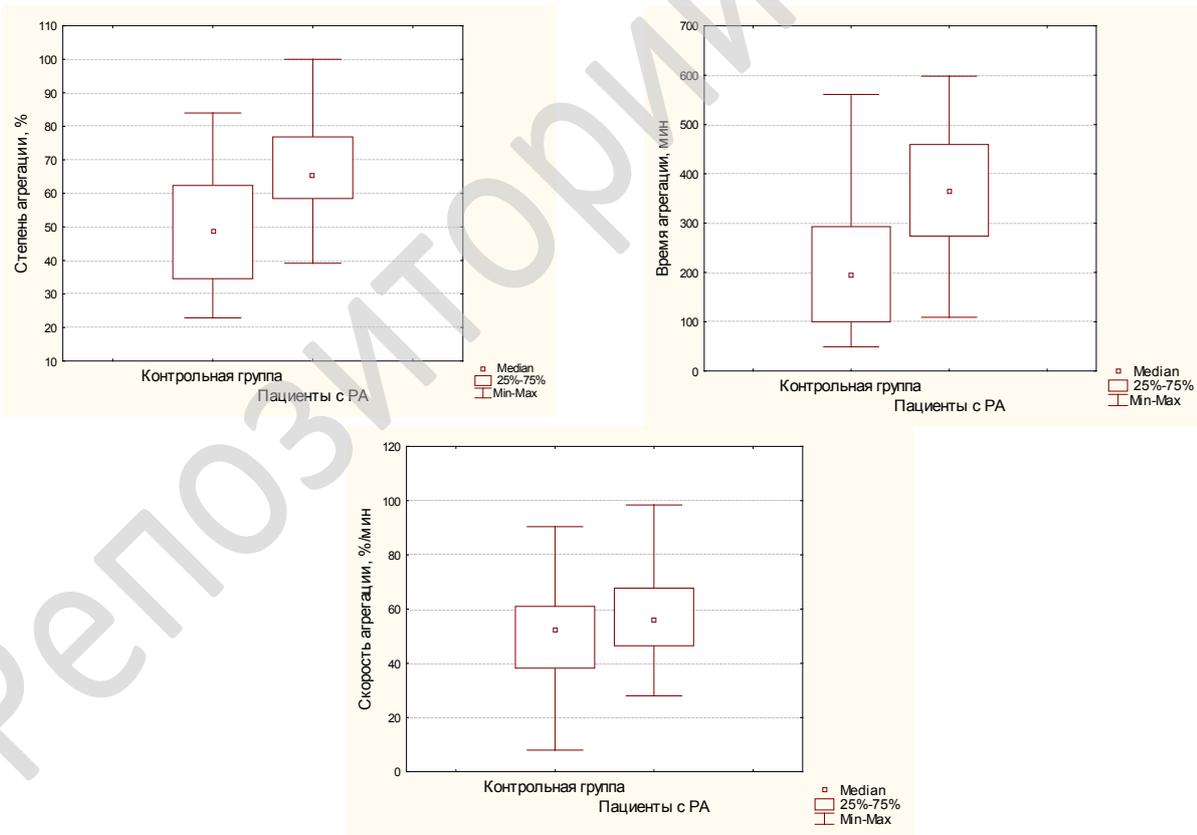


Рисунок 2. Агрегационные свойства тромбоцитов в тесте с АДФ у пациентов с РА

Примечания: Данные представлены в виде Me (25%; 75%); * — различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой

Были установлены статистически значимые различия параметров агрегации между группами пациентов с различными степенями активности заболевания ($N = 36,9$; $p < 0,0001$ для максимальной степени агрегации;

$N = 24,48$; $p < 0,0001$ для времени агрегации). Зависимость значений данных показателей от степени активности патологического процесса представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с РА в зависимости от степени активности заболевания

Показатели агрегации Группа обследуемых	Максимальная степень агрегации (%)	Время агрегации (с)	Скорость агрегации (%/мин)
РА 1-й ст. акт. (n = 14)	58,5 (52,6; 62,9)*	298,0 (216,0; 354,0)*	46,2 (33,4; 65,2)
РА 2-й ст. акт. (n = 23)	67,1 (58,5; 72,6)*/**	373,5 (298,0; 420,0)*	56,5 (50,2; 68,2)
РА 3-й ст. акт. (n = 9)	82,6 (65,1; 91,5)*/***	396,0 (315,0; 508,0)*	61,7 (54,8; 68,2)*
Контроль (n = 65)	48,8 (34,6; 62,4)	216,0 (101,0; 293,0)	52,2 (38,2; 61,0)

Примечания: Данные представлены в виде Ме (25 %; 75 %); * — различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой; ** — различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с первой степенью активности; *** — различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении со второй степенью активности

Как видно из данных таблицы 1, максимальная степень агрегации, индуцированная АДФ, была выше контрольных значений для каждой группы ($p \leq 0,05$) и увеличивалась по мере увеличения степени активности патологического процесса ($p = 0,04$ и $p = 0,04$). Время агрегации также было выше значений в контрольной группе ($p = 0,04$, $p = 0,0004$ и $p = 0,0001$ для первой, второй и третьей степеней активности соответственно), однако не зависело от активности заболевания. Скорость достижения максимальной агрегации в группах пациентов с первой и второй степенями активности не отличалась от показателей в контрольной группе и была значимо выше только при высокой активности патологического процесса ($p = 0,04$). Несмотря на то, что отличия параметров агрегации тромбоцитов между группами были выявлены только для показателя максимальной степени агрегации, взаимосвязи между степенью активности патологического процесса и агрегационными свойствами тромбоцитов были установлены для всех параметров ($r = 0,52$; $p = 0,0002$; $r = 0,36$; $p = 0,01$ и $r = 0,30$; $p = 0,04$ для максимальной степени агрегации, времени агрегации и скорости агрегации соответственно). Между показателем максимальной степени агрегации и количеством тромбоцитов в крови также имелась положительная взаимосвязь ($r = 0,43$; $p = 0,002$).

Таким образом, по мере повышения активности воспалительного процесса у па-

циентов с РА происходит как увеличение количества тромбоцитов в кровотоке, так и сопряженное с ним усиление их агрегационных свойств.

Обнаружена также зависимость выраженности АДФ-агрегации тромбоцитов от степени увеличения СОЭ. Установлено, что у пациентов с показателем СОЭ более 20 мм/час максимальная степень агрегации была значительно выше в сравнении с группой с более низкими значениями данного показателя (74,9 (65,3; 90,3) vs 61,8 (56,0; 90,3); $p = 0,0008$). Имелась также сопряженность агрегационных свойств тромбоцитов с концентрацией СРБ ($r = 0,48$; $p = 0,002$ и $r = 0,37$; $p = 0,02$ для максимальной степени агрегации и скорости агрегации соответственно). Это может служить подтверждением важной роли тромбоцитов в реализации воспалительных событий, имеющих место при РА.

Агрегационные свойства тромбоцитов пациентов, серопозитивных по РФ, не отличались от показателей серонегативных. В то же время у серопозитивных пациентов титр РФ коррелировал с показателем максимальной степени агрегации тромбоцитов ($r = 0,66$; $p = 0,0002$). Максимальная степень агрегации и скорость агрегации были сопряжены с титром anti-MCV ($r = 0,54$; $p = 0,02$ и $r = 0,51$; $p = 0,02$ соответственно). В настоящее время важная роль в диагностике РА отводится антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (anti-CCP) [9]. Однако зна-

чимых взаимосвязей между морфо-функциональными свойствами тромбоцитов и титром anti-ССР в нашем исследовании установлено не было.

Выводы

1. Количество тромбоцитов в периферической крови и максимальная степень их агрегации у пациентов с РА напрямую зависят от степени активности воспалительного процесса (активность РА по индексу DAS28 ($r = 0,5$, $p = 0,00003$; $r = 0,52$, $p = 0,0002$), уровень СРБ ($r = 0,48$, $p = 0,004$; $r = 0,48$, $p = 0,002$), СОЭ ($r = 0,58$, $p = 0,00002$; $r = 0,43$, $p = 0,003$) соответственно). Значения тромбоцитарных индексов (MPV, P-LCR, PDW) положительно взаимосвязаны с относительным

количеством лимфоцитов в периферической крови ($r = 0,54$, $p = 0,006$; $r = 0,47$, $p = 0,003$; $r = 0,53$, $p = 0,007$), но отрицательно — с количеством сегментоядерных нейтрофилов ($r = -0,54$, $p = 0,005$; $r = -0,43$, $p = 0,04$; $r = -0,51$, $p = 0,01$).

2. У серопозитивных пациентов обнаружена ассоциация титра РФ с уровнем тромбоцитов, значением MPV, степенью агрегации тромбоцитов ($r = 0,70$, $p = 0,0002$; $r = -0,70$, $p = 0,009$; $r = 0,66$, $p = 0,002$ соответственно). Установлена прямая взаимосвязь параметров агрегации тромбоцитов (максимальная степень и скорость агрегации) с титром anti-MCV ($r = 0,54$; $p = 0,02$ и $r = 0,51$; $p = 0,02$ соответственно), но не anti-SSP антител.

Список литературы

1. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Toms TE, Douglas KM, Kitis GD. Platelet Function in Rheumatoid Arthritis: Arthritic and Cardiovascular Implications. *Rheumatology International*. 2010;31(2):153–164. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1446-x>
2. Lukasik ZM, Makowski M, Makowska JS. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatology International*. 2018;38:959–974. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4001-9>
3. Серебряная НБ, Шанин СН, Фомичева ЕЕ, Якуцени ПП. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):785–796. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-785-796>
4. Серебряная НБ, Шанин СН, Фомичева ЕЕ, Якуцени ПП. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. *Медицинская иммунология*. 2019;21(1):9–20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>
5. Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity

- scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–48. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>
6. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin. Invest*. 2005;115:3339–3347. <https://doi.org/10.1172/JCI26674>
7. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators of Inflammation*. 2019. Article ID 9213074. <https://doi.org/10.1155/2019/9213074>
8. Abd-Elazeem MI, Mohamed RA. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity. *The Egyptian Rheumatologist*. 2018;40(4):227–231. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.11.004>
9. Rantapaa-Dahlqvist S, Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H et al. Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(10):2741–2749. <https://doi.org/10.1002/art.11223>

References

1. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Toms TE, Douglas KM, Kitis GD. Platelet Function in Rheumatoid Arthritis: Arthritic and Cardiovascular Implications. *Rheumatology International*. 2010;31(2):153–164. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1446-x>
2. Lukasik ZM, Makowski M, Makowska JS. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatology International*. 2018;38:959–974. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4001-9>
3. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medical Immunology*. 2018;20(6):785–796. (in Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-785-796>

4. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Medical Immunology*. 2019;21(1):9–20. (in Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>
5. Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–48. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>
6. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin. Invest*. 2005;115:3339–3347. <https://doi.org/10.1172/JCI26674>
7. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course

and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators of Inflammation*. 2019. Article ID 9213074. <https://doi.org/10.1155/2019/9213074>

8. Abd-Elazeem MI, Mohamed RA, Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity. *The Egyptian Rheumatologist*. 2018;40(4):227–231. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.11.004>

9. Rantapaa-Dahlqvist S, Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H et al. Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(10):2741–2749. <https://doi.org/10.1002/art.11223>

Информация об авторах / Information About the Authors

Зубкова Жанна Васильевна, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0190-3856>; e-mail: janys@yandex.ru

Новикова Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>; e-mail: ir.nov@yandex.ru

Zhanna V. Zubkova, Assistant Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0190-3856>; e-mail: janys@yandex.ru

Irina A. Novikova, DMedSC, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>; e-mail: ir.nov@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Зубкова Жанна Васильевна
e-mail: janys@yandex.ru

Zhanna V. Zubkova
e-mail: janys@yandex.ru

Received / Поступила в редакцию 29.01.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021



Выявляемость заболеваний печени у пациентов старше 60 лет в терапевтических отделениях

© И. В. Пальцев

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительная оценка выявляемости заболеваний гепатобилиарной системы у пациентов разных возрастных групп, находившихся на лечении в терапевтических отделениях.

Материалы и методы. Проведен анализ эпикризов пациентов, находившихся на лечении в терапевтических отделениях. Проведена оценка параметров биохимического анализа крови, охват ультразвуковым обследованием, выставленные по результату обследований диагнозы. Выполнена статистическая обработка данных.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов старше 60 лет чаще, чем у пациентов младше этого возраста, выявлялась желчнокаменная болезнь (13,4 и 2,6 %, $p = 0,0001$). Распространенность неалкогольной жировой болезни печени была выше среди пациентов младше 60 лет (9,6 и 0,3 %, $p = 0,002$). Повышение АЛТ выявлено в 12,1 % случаев, ультразвуковое обследование проводилось примерно половине пациентов с высоким АЛТ. Высокая распространенность сердечной недостаточности могла повлиять на выявляемость болезней печени.

Заключение. Недостаточная выявляемость патологии печени у пациентов старше 60 лет обусловлена редким повышением активности АЛТ, неполным охватом пациентов ультразвуковым исследованием, а также наличием сопутствующей патологии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, пожилой возраст, аланиновая трансаминаза.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пальцев ИВ. Выявляемость заболеваний печени у пациентов старше 60 лет в терапевтических отделениях. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):62–65. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-9>

Detection of liver diseases in patients over 60 years in therapy wards

© Igor V. Paltsev

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: comparative assessment of the detection of diseases of the hepatobiliary system in patients of different age groups undergoing treatment in therapy wards.

Materials and methods. The epicrisis of patients undergoing treatment in therapy wards were analyzed. The parameters of biochemical blood test, coverage of ultrasound examination, diagnoses based on the results of examinations were assessed. Statistical data processing was performed.

Results and discussion. Cholelithiasis was more common (13.4 % and 2.6 %, $p = 0.0001$) in patients over 60 than in those who were under the age. The prevalence rate of non-alcoholic fatty liver disease was higher among patients under 60 years old (9.6 % and 0.3 %, $p = 0.002$). An increase in ALT was detected in 12.1 % of the cases, ultrasound examination was performed in about half of patients with high ALT. The high prevalence rate of heart failure may have influenced the detection of liver disease.

Conclusion. Insufficient detection of liver pathology in patients over 60 is due to a rare increase in ALT activity, incomplete coverage of patients by ultrasound examination, and the presence of concomitant pathology.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, old age, alanine transaminase.

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Paltsev IV. Detection of liver diseases in patients over 60 years in therapy wards. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):62–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-9>

Введение

Как и многие другие заболевания, патология гепатобилиарной системы имеет четкую тенденцию к увеличению распространенности с возрастом. Особую актуальность данной проблеме создает общее «старение» населения в развитых странах. Однако данная патология далеко не всегда вовремя диагностируется, и соответственно, не лечится, что в перспективе может приводить к отдаленным последствиям в виде осложнений [1].

Гепатобилиарная система с возрастом претерпевает определенные инволютивные изменения. Снижается синтетическая и детоксикационная функция, уменьшается размер, увеличивается плотность за счет количества коллагеновых волокон. Для желчевыводящих путей характерна меньшая моторная активность, что повышает риск формирования камней. Следует также помнить, что печень является так называемым «молчаливым» органом, когда даже достаточно тяжелые проблемы не сопровождаются выраженными субъективными симптомами. При этом полиморбидность, характерная для пациентов пожилого и старческого возраста, может вызывать значительное количество жалоб, относящихся к патологии других органов, что в конечном итоге вызывает как объективные, так и субъективные трудности при постановке диагноза [2].

Широко распространенным в популяции заболеванием печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая прогрессирует от стеатогепатоза до стеатогепатита. Данная патология является лидирующей среди других форм хронических заболеваний печени во всех странах и в настоящее время рассматривается как основная причина наиболее тяжелого диффузного поражения печени — цирроза. Зачастую диагностика НАЖБП представляет определенные трудности как объективные, так и субъективные. Распространенность НАЖБП растет с возрастом, что обусловлено накапливающимися в организме пожилого человека изменениями в обмене веществ, а также возрастной инволюцией печени [3, 4, 5].

Цель исследования

Провести сравнительную оценку выявляемости заболеваний гепатобилиарной системы у пациентов разных возрастных групп, находившихся на лечении в терапевтических отделениях.

Материалы и методы

В ходе проведенного исследования был проведен анализ эпикризов пациентов, на-

ходившихся на лечении в терапевтических отделениях Гомельского областного клинического госпиталя инвалидов Отечественной войны. Эпикризы для анализа отбирались методом сплошной выборки. Проведена оценка параметров биохимического анализа крови, охват ультразвуковым обследованием, выставленные по результатам обследований диагнозы. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ «Microsoft Excel», «Statistica», 7.0 и «MEDCALC». Для сравнения долей использовался метод четырехпольной таблицы, для сравнения количественных показателей в независимых сравниваемых группах — метод Манна — Уитни, при малом числе сравниваемых случаев использовалась поправка Йетса.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование было включено 700 эпикризов пациентов, среди которых мужчин было 363, женщин — 337. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошло 156 пациентов моложе 60 лет (молодой и зрелый возраст), во 2-ю группу — 544 пациента в возрасте от 60 лет (пожилой и старческий возраст). Различие медиан возраста обеих групп было статистически значимым — 48 и 86 лет соответственно ($p < 0,0001$). По гендерному признаку группы не имели значимых различий ($p = 0,085$).

Далее была проведена оценка распространенности в группах следующих диагнозов: желчнокаменная болезнь, стеатогепатоз, хронический гепатит, цирроз печени.

Из всей патологии гепатобилиарной системы легче всего диагностируется желчнокаменная болезнь (ЖКБ), имеющая наиболее значимые объективные признаки, выявляемые при ультразвуковом исследовании. Данная патология также увеличивается с возрастом вследствие частых расстройств метаболизма липидов, желчных кислот и билирубина, снижения моторной активности желчных ходов. ЖКБ была обнаружена в 4 случаях (2,6 %) в 1-й группе и в 73 случаях (13,4 %) — во 2-й группе, различие было статистически значимым ($p = 0,0001$).

Суммарно диагноз заболевания печени был выставлен у 29 (18,8 %) пациентов 1-й группы и у 69 (12,7 %) пациентов старше 60 лет. Различия не было статистически значимым ($p = 0,069$), однако обращает на себя внимание то, что среди пациентов старших возрастных категорий частота не только не превышала таковую среди пациентов младше 60 лет, но даже была меньше, что противоречит литературным данным.

Наиболее редким диагнозом из вышеперечисленных оказался цирроз печени, выставленный только 2 (0,3 %) пациентам старшей группы. Столь низкая распространенность объясняется тем, что цирроз печени, являясь достаточно тяжелой патологией, чаще всего лечится в профильных гастроэнтерологических и гепатологических отделениях. Как правило, говорить о низкой диагностике цирроза печени не приходится, поскольку данное заболевание имеет наиболее яркую клиническую картину из всей патологии печени.

Наиболее распространенным диагнозом из числа заболеваний печени в обеих группах был хронический гепатит. Общая распространенность данного заболевания не имела статистически значимых различий ($p = 0,87$): в 1-й группе данный диагноз выставлен 15 пациентам (9,6 %), во 2-й группе выявлено 50 случаев (9,2 %).

Стеатогепатоз, или НАЖБ в настоящее время считается одной из наиболее распространенных патологий печени. Данное заболевание имеет значительно большую распространенность среди пациентов старших возрастных категорий, что обусловлено метаболическими изменениями в организме, а также возрастной инволюцией паренхимы печени. Тем не менее результаты исследования показали, что диагноз НАЖБ был выставлен у 14 пациентов младше 60 лет, что составило 9,6 %, и только у 2 пациентов старшего возраста, то есть в 0,3 % случаев, что противоречит данным литературных источников о распространенности этой патологии печени. Различие в частоте встречаемости стеатогепатоза было статистически значимым ($p = 0,002$).

Одним из наиболее чувствительных и специфичных признаков поражения печени является повышение активности в крови аланиновой трансаминазы (АЛТ), свидетельствующей о наличии синдрома цитолиза. Этот показатель наиболее часто используют как маркер заболевания печени. Также необходимо отметить, что среди пациентов старших возрастных категорий активность АЛТ регистрируется не так часто, как у более молодых.

Кроме того, высокие уровни трансаминаз у пациентов выявляются только при достаточно активном патологическом процессе в печени, сопровождающимся цитолизом гепатоцитов. В стадии ремиссии в крови большинства пациентов активность АЛТ и других показателей может быть в пределах нормы, что приводит к объективным затруднениям в диагностике заболеваний печени.

В целом повышенная активность АЛТ была выявлена у 85 пациентов, что составляет 12,1 % от общего числа. При анализе распространенности гипертрансаминаземии по группам обнаружено, что высокий уровень АЛТ был выявлен у 31 (19,9 %) пациента 1-й группы и у 54 (9,9 %) пациентов 2-й группы. При этом, несмотря на наличие показаний в виде повышенной активности АЛТ, ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы выполнено 16 пациентам 1-й группы с гипертрансаминаземией, что составило 51,2 %, и 35 пациентам из 2-й группы, что составило 64,8 %. Таким образом, охват ультразвуковым исследованием пациентов был неполный, что также может отразиться на выявляемости патологии гепатобилиарной системы.

Среди пациентов с диагнозом НАЖБП распространенность гипертрансаминаземии была следующая. В группе пациентов моложе 60 лет высокий уровень активности АЛТ был выявлен в 5 случаях, что составило 35,7 %, а в группе старшего возраста только в 1 случае — 5,9 %, различие было статистически значимым ($p = 0,003$). Низкая активность АЛТ является достаточно частым явлением у пациентов пожилого и старческого возраста с заболеваниями печени. Такое течение НАЖБП у пациентов старших возрастных категорий также может являться фактором, снижающим возможности диагностики данной патологии.

Следующим немаловажным фактором, влияющим на диагностический процесс, является наличие сопутствующих заболеваний, особенно тех, которые могут привести к изменениям морфологии и функциональной активности печени. Одним из таких, достаточно серьезных заболеваний является хроническая сердечная недостаточность. Данная патология имеет известную тенденцию к росту распространенности с возрастом. Нарушение кровотока в печени, застойные явления ведут к ее отеку, проявляющемуся гепатомегалией, а также к изменениям функций печени.

В ходе анализа распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди пациентов обеих групп вполне закономерно были обнаружены существенные различия. В 1-й группе ХСН обнаружена у 10 пациентов, что составило 6,4 % от общего числа, а во 2-й группе ХСН выявлена в 290 случаях, то есть в 53,3 %. Различие в распространенности ХСН в группах было статистически значимым ($p = 0,0001$). Такая высокая распространенность ХСН, несомненно, могла снизить выявляемость заболеваний печени среди

пациентов старших возрастных категорий, поскольку оказывала влияние как на субъективную оценку симптоматики медицинским персоналом, так и на выявляемые лабораторные и инструментальные показатели, нередко маскирующие проявления патологии печени.

Заключение

К причинам недостаточной диагностики заболеваний печени можно отнести следующие:

1. Значительный процент нормальных показателей биохимического анализа крови у пациентов, особенно в пожилом возрасте, и как следствие, недостаточное внимание к возможному наличию заболеваний печени, что в целом соответствует данным литературных источников, посвященных этой проблеме.

2. Неполный охват ультразвуковым исследованием пациентов, в том числе тех,

которые имели показания к данному методу обследования, то есть высокие уровни аламинной трансаминазы.

3. Высокая распространенность сопутствующей патологии у пациентов старших возрастных категорий, в частности, сердечной недостаточности, которая может вызывать как гепатомегалию, так и нарушение функциональной активности печени.

4. Недостаточно высокая чувствительность и специфичность такого метода, как УЗИ печени, что может приводить к субъективной недооценке признаков патологии печени. При этом выявлена более высокая распространенность желчнокаменной болезни у пациентов старше 60 лет, поскольку такая патология имеет хорошую выявляемость вследствие ярких диагностических симптомов.

Список литературы

1. Sheedfar F, Biase S, Koonen D, Vinciguerra M. Liver diseases and aging: friends or foes? *Aging Cell*. 2013;12(6):950–954. <https://doi.org/10.1111/acel.12128>

2. Kazuto T, Yukihiko S. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8459–8467. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8459>

3. Кыткова ОЮ, Новгородцева ТП, Денисенко ЮК, Ковалевский ДА. Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):15–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>

4. Семенистая МЧ, Фан Ц, Величенко ОВ, Кузнецова ЕА, Павлов ЧС. Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):63–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-63-70>

5. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607–613. <https://doi.org/10.1159/000235677>

References

1. Sheedfar F, Biase S, Koonen D, Vinciguerra M. Liver diseases and aging: friends or foes? *Aging Cell*. 2013;12(6):950–954. <https://doi.org/10.1111/acel.12128>

2. Kazuto T, Yukihiko S. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8459–8467. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8459>

3. Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Kovalevskiy DA. Metabolicheskie i geneticheskie determinanty narusheniya lipidnogo obmena pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2020;30(2):15–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>

2020;30(2):15–25. (in Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>

4. Semenistaya MCh, Fan Ts, Velichenko OV, Kuznetsova EA, Pavlov ChS. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: sravnitel'naya otsenka podkhodov k diagnostike i terapii v Rossiyskoy Federatsii i Kitayskoy Narodnoy Respublike. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(6):63–70. (in Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-63-70>

5. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607–613. <https://doi.org/10.1159/000235677>

Информация об авторе / Information About the Author

Пальцев Игорь Владимирович, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-2502>; e-mail: PaltsevIV@gmail.com

Igor V. Paltsev, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-2502>; e-mail: PaltsevIV@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Пальцев Игорь Владимирович
e-mail: PaltsevIV@gmail.com

Igor V. Paltsev
e-mail: PaltsevIV@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 10.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021



Феномен агрессии у лиц с шизофренией

© Н. В. Хмара¹, О. А. Скугаревский²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить и выявить различия в психопатологических симптомах и доменах социальных когний в группах с высоким уровнем агрессии лиц, страдающих шизофренией, при наличии или отсутствии употребления алкоголя.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2020 гг. на базе Гомельской областной клинической психиатрической больницы (ГОКПБ) было проведено сравнительное, поперечное, одномоментное, наблюдательное исследование с формированием выборки методом направленного отбора. Использовались следующие методы оценки: 1. Скрининг на употребление алкоголя — шкала ASSIST (Humeniuk R. et al., 2008). 2. Определение уровня агрессии — шкала OAS (Yudofsky S. C., 1986). 3. Степень выраженности психопатологических симптомов — шкала PANSS (Kay S., Opler L., 1986). 4. Враждебный атрибутивный стиль — шкала AIHQ (Combs D. R. et al., 2007). 5. Исследование эмоционального процессинга осуществлялось с помощью компьютеризированной нейропсихологической батареи (PennCNP) для изучения нейропсихологического функционирования Лаборатории проблем мозга Пенсильванского университета.

Результаты и обсуждение. В группе с доклиническим уровнем употребления алкоголя были установлены изменения в эмоциональном процессинге («снижение памяти на лица»), смещение атрибутивного стиля в сторону враждебности и изменения в психопатологических симптомах, таких как увеличение «эмоциональной лабильности» и «снижение рассудительности и осознанности болезни». В группе без употребления алкоголя выявлено увеличение «ложноположительного узнавания нейтральных эмоций» и уровня выраженности симптома «бред».

Заключение: Алкоголь и агрессия находятся в сопряженных отношениях с психопатологическим симптомом «эмоциональная лабильность» (шкала PANSS) и доменом социальных когний «атрибутивный стиль» («индекс злости»). В группе без употребления алкоголя агрессия имеет связь с симптомом «бред».

Ключевые слова: шизофрения, агрессия, алкоголь, атрибутивный стиль, эмоциональный процессинг.

Вклад авторов: Хмара Н.В., Скугаревский О.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: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хмара НВ, Скугаревский ОА. Феномен агрессии у лиц с шизофренией. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):66–70. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-10>

The phenomenon of aggression in individuals with schizophrenia

© Natalia V. Hmara¹, Oleg A. Skugarevsky²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Objective: to compare and identify differences in the psychopathological symptoms and domains of social cognition in groups of individuals suffering from schizophrenia with a high level of aggression with or without alcohol consumption.

Materials and methods. In the period from 2014 to 2020, we performed a comparative, cross-section, one-stage, observational study with the formation of a sample by the method of directed selection at Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital. The following assessment methods were used: 1. Screening for alcohol use — ASSIST scale (Humeniuk R. et al. 2008), 2. Determination of the level of aggression — OAS scale (Yudofsky SC 1986), 3. Degree of severity of psychopathological symptoms — PANSS scale (S. Kay, L.Opler 1986), 4. Hostile attributive style of the AIHQ scale (Combs D. R. et al., 2007). 5. The research of emotional processing was performed using a computerized neuropsychological battery (PennCNP) to study the neuropsychological functioning of the Laboratory of Brain Problems of the University of Pennsylvania.

Results and discussion: The group with a preclinical level of alcohol consumption revealed changes in emotional processing ("reduced facial memory"), a bias in the attributive style towards hostility, and changes in the psychopathological symptoms, such as an increase in "emotional lability" and "decreased judgment and awareness of the disease". In the group without alcohol consumption, an increase in "false positive recognition of neutral emotions" and an increase in the degree of manifestation of the symptom of "delusion" were revealed.

Conclusion: Alcohol and aggression are in conjunction with the psychopathological symptom "emotional lability" (PANSS scale) and the domain of social cognition "attributive style" ("anger index"). In the group without alcohol consumption, aggression is related to the "delusion" symptom.

Key words: *schizophrenia, aggression, alcohol, attributive style, emotional processing.*

Author contributions: Khmara NV, Skugarevsky OA: concept and design of the study, collection of material, statistical data processing, editing, discussion of data, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

Sources of funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Hmara NV, Skugarevsky OA. The phenomenon of aggression in individuals with schizophrenia. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(2):66–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-10>

Введение

Сравнительные исследования лиц с шизофренией и популяции в целом показывают, что шизофрения увеличивает уровень как насильственных, так и ненасильственных преступлений [1]. Также чем выше уровень преступности в стране в целом, тем выше уровень агрессии среди лиц с шизофренией. Можно утверждать, что существуют общие факторы, которые влияют на формирование и проявления агрессии независимо от наличия или отсутствия шизофрении или какого-либо другого психического расстройства. Шизофрения, согласно «стресс-диатезной теории», это более уязвимая группа лиц для различных экологических стрессоров, где алкоголь может выступать в качестве одного из них [2]. Алкоголь является одним из главных провокаторов агрессии в целом и при шизофрении в частности [1]. А сам феномен «агрессия» может вносить коррективы в клинические проявления текущего заболевания.

Известно много моделей, объясняющих формирование и проявление агрессии, все они включают три компонента. Первый — познавательный, его определяют как средство для ориентирования в ситуации и выделения в ней объектов для нападения. Второй — эмоциональный. Третий — поведенческий компонент — непосредственное действие [3]. Таким образом, употребление алкоголя может влиять на частоту проявления агрессии, но и сама шизофрения может сопровождаться агрессивными актами. Изучение групп с шизофренией и высоким уровнем агрессии, на которые влияют разные факторы, может выявлять различия в психопатологической картине и социальных когнициях. Эти знания будут формировать более

дифференцированный подход в выделении профилактики и реабилитации групп риска по деликвентному поведению.

Цель исследования

Сравнить и выявить различия в психопатологических симптомах и доменах социальных когниций в группах с высоким уровнем агрессии лиц, страдающих шизофренией, при наличии или отсутствии употребления алкоголя.

Материалы и методы

В период с 2014 по 2020 гг. на базе Гомельской областной клинической психиатрической больницы (ГОКПБ) было проведено сравнительное, поперечное, одномоментное, наблюдательное исследование с формированием выборки методом направленного отбора. В него включались лица, находящиеся на стационарном лечении, страдающие шизофренией, с длительностью заболевания до 5 лет и острыми полиморфными психотическими расстройствами шизофренического спектра. Диагностика шизофрении и острых полиморфных психотических расстройств проводилась в соответствии с диагностическими критериями МКБ 10. Общее количество выборки составило 57 человек. Возраст участников — от 18 до 60 лет, средний возраст — 30 ± 3 года. Дополнительными критериями включения были уровень агрессии 9 баллов и выше по шкале AOS и употребление алкоголя в течение последних 12 месяцев. Анамнез употребления алкоголя и проявления агрессии собирались путем опроса родственников, медицинского персонала и самого пациента. Из исследования включались лица моложе 18 и старше 60 лет,

с сопутствующим диагнозом «умственная отсталость», «расстройство личности», а также лица с аффективными и органическими расстройствами. Участие в исследовании носило добровольный характер.

Были использованы следующие психометрические инструменты:

Скрининг для выявления употребления алкоголя с помощью шкалы ASSIST (Humeniuk R. et al., 2008).

Определение уровня агрессии — «Шкала открыто проявляемой агрессии» (Overt Aggression Scale (OAS) (Yudofsky S. C., 1986)). «Общий балл агрессии» — 9 баллов и выше по шкале AOS относят к высокому уровню проявления агрессии [4].

Исследование ВАС проводилось с помощью шкалы AINQ (Combs D. R. et al., 2007). Инструмент позволяет рассчитать индексы враждебности, агрессивности и обвинения. Положительным моментом данного диагностического инструмента является необходимость оценки как исследователем, так и самим пациентом, что позволяет снизить субъективность, косвенно оценить враждебность и риск агрессивных действий со стороны пациента [5].

Шкала формализованной оценки степени выраженности психопатологических симптомов — шкала PANSS (Kay S., Opler L., 1986).

Исследование эмоционального процесса осуществлялось с помощью компьютеризированной нейропсихологической батареи (PennCNP) для изучения нейропсихологического функционирования Лаборатории проблем мозга Пенсильванского университета. Эта компьютеризированная батарея оценивает функционирование сенсорно-моторных способностей и социальных когний (память на лица, распознавание

эмоций, установление тонких различий между эмоциями, насыщенность эмоциональных переживаний).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS-22. Применен коэффициент рангового сравнения Манна — Уитни для количественных переменных с указанием уровня статистической значимости — p . Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все набранные участники исследования имели высокий уровень агрессии (9 баллов и выше по шкале AOS). Мы разделили наших респондентов по признаку — употребление алкоголя в течение последних 12 месяцев (шкала ASSIST). Было сформировано две группы: «ASSIST 0» (20 человек) и «ASSIST 1» (37 человек). Исследование групп не показало гендерных различий при употреблении алкоголя ($\chi^2 = 15,5$, $p \leq 0,001$), поэтому далее мы рассматривали особенности групп без учета этого фактора. Обследование по психометрическим методикам установило ряд различий между группами.

Сравнительный анализ клинико-психопатологических характеристик в двух группах по общему баллу и отдельным компонентам (субшкалам и пунктам) шкалы PANSS позволил установить различия в «дополнительной» субшкале, отражающей агрессивные тенденции, в пунктах «бред» (P1), который входит в познавательный компонент формирования агрессии, «эмоциональная лабильность» (S3) (эмоциональный компонент) и «снижение рассудительности и осознанности болезни» (G12) (таблица 1).

Таблица 1. Сравнение компонентов клинико-психопатологических характеристик (шкала PANSS) в группах «ASSIST 0» и «ASSIST 1»

Шкала PANSS	«ASSIST 0», n = 20	«ASSIST 1», n = 37	Стат. знач. различий
Дополнительная субшкала	23	32,3	U = 490, $p \leq 0,05$
Бред (P1)	37,1	24,7	U = 209, $p \leq 0,05$
Снижение рассудительности и осознанности болезни (G12)	22,5	32,2	U = 500, $p \leq 0,05$
Эмоциональная лабильность (S3)	22,5	32,2	U = 500, $p \leq 0,05$

Как видно из данных таблицы 1, в «бред» статистически выше, в то время как в группе «ASSIST 0» средний ранг по пункту остальные компоненты («дополнительная

субшкала», «снижение рассудительности и осознанности болезни» и «эмоциональная лабильность») имели противоположный результат и показали статистически значимо более высокие средние ранги в группе «ASSIST 1».

«Эмоциональный процессинг» — один из доменов социальных когний исследовался с помощью компьютерной нейрокognитивной батареи PennCNB (FRT). Это многогранный феномен, который изменяется как у лиц с шизофренией, так и при синдроме зависимости от алкоголя. Например извест-

но, что «память на лица» у лиц с синдромом зависимости от алкоголя снижается, а у лиц с шизофренией меняется способность распознавать эмоции. Есть ли различия в эмоциональном процессинге у лиц с шизофренией с высоким уровнем агрессии, с и без доклинического уровня употребления алкоголя, стало предметом нашего исследования. Сравнение двух групп установило статистически значимое снижение в показателях «память на лица», но меньший показатель «ложноположительного узнавания нейтральных эмоций» в группе «ASSIST 1» (таблица 2).

Таблица 2. Статистически значимые показатели групп «ASSIST 0» и «ASSIST 1», выявленные с помощью компьютерной нейрокognитивной батареи PennCNB

Компьютерная нейрокognитивная батарея PennCNB — FRT	«ASSIST 0», n = 20	«ASSIST 1», n = 37	Стат. значимость различий
Память на лица (IFAC_TOT)	35,3	25,6	U = 243,5, p ≤ 0,05
Ложноположительное узнавание нейтральных эмоций (ER40_FPNRT)	33,6	23,6	U = 196, p ≤ 0,05

Для обследования домена социальных когний — «атрибутивный стиль» была использована шкала AIHQ. Разделение индексов (компонентов) шкалы AIHQ хорошо вкладывается в разъяснение, предложенное Buss A. (1961), который определил, что термины «враждебность» (англ. hostility) и «обвинение» (англ. blame) в психологической литературе содержат когнитивный и эмоциональный компоненты, в то время как под «агрессией» (англ. aggression) понимается поведенческая реакция [6]. Следовательно, изменения в индексах враждебности и обвинения будут иметь связь с когнитивным и эмоциональным компонентами в формировании агрессивного поведения, в то время как индекс злости — непосредственно с ее проявлением. Все ситуации по шкале AIHQ, в которых оказывается испытуемый, без четких мотивов, т. е. объяснение происходит исходя из общего фона агрессивной настроенности. Предполагается, что заведомо преднамерен-

ные ситуации негативно будут трактоваться независимо от наличия или отсутствия психического расстройства, следовательно, увеличение цифр в заведомо преднамеренных ситуациях будет свидетельствовать об общем увеличении уровня враждебности индивидуума и не будет непосредственно связано с заболеванием шизофренического спектра, в то время как увеличение цифр в случайных и неоднозначных ситуациях будет связано с заболеванием. Так как все респонденты исследования страдают расстройством шизофренического спектра, мы предполагали, что будет наблюдаться значимое различие в индексах преднамеренных ситуаций. Сравнение групп «ASSIST 1» и «ASSIST 0» выявило статистически значимое увеличение «индекса злости» в преднамеренных ситуациях (шкала AIHQ) в группе «ASSIST 1». Это указывает на большую активность поведенческого компонента агрессии (таблица 3).

Таблица 3. Сравнение преднамеренных ситуативных виньеток (шкала AIHQ) в группах «ASSIST 0» и «ASSIST 1»

Преднамеренные ситуативные виньетки шкалы AIHQ	«ASSIST 0», n = 20	«ASSIST 1», n = 37	Стат. значимость различий
Индекс враждебности	23,8	31,8	U = 475, p ≥ 0,05
Индекс обвинения	25,4	31	U = 443, p ≥ 0,05
Индекс злости	22,1	32,7	U = 507,5, p ≤ 0,05

Заключение

Проведенное исследование установило, что формирование агрессии происходит под действием как внешних, так и внутренних факторов, посредством которых агрессия вступает в сопряженные отношения с разными доменами социальных когниций и клинико-психопатологическими симптомами, формируя группы с различными психопатологическими профилями. Так, увеличение симптома «бред» при отсутствии употребления алкоголя может участвовать в формировании познавательного компонента агрессивного

поведения, в то время как употребление алкоголя способствует патологическому изменению в эмоциональном («эмоциональная неустойчивость») и поведенческом («индекс злости» в преднамеренных ситуациях) компонентах агрессивного поведения даже на доклиническом уровне потребления.

Алкоголь вызывает различные изменения у лиц с шизофренией, оказывая не только модифицирующее влияние на проявление агрессии, но и формируя «снижение рассудительности и осознанности болезни» и снижение «памяти на лица».

Список литературы

1. Favril LYuR, Hawton K, Fazel S. Risk factors for self-harm in prison: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(8):682-691. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30190-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30190-5)
2. Leposavic L, Dimitrijevic D, Đorđević S, Leposavic I, Balkoski GN. Comorbidity of harmful use of alcohol in population of schizophrenic patients. *Psychiatr Danub*. 2015;27(1):84-89.
3. Allen JJ, Anderson CA. *General aggression model. The international encyclopedia of media effects*. Wiley Blackwell, 2017. p. 1-15. <https://doi.org/10.1002/9781118783764.wbieme0078>
4. Palmstierna T, Wistedt B. Staff observation aggression scale, SOAS: presentation and evaluation. *Acta*

Psychiatrica Scandinavica. 1987;76(6):657-663. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02936.x>

5. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cognitive neuropsychiatry*. 2007;12(2):128-143. <https://doi.org/10.1080/13546800600787854>

6. Lange J, Weidman AC, Crusius J. The painful duality of envy: Evidence for an integrative theory and a meta-analysis on the relation of envy and schadenfreude. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2018;114(4):572-598. <https://doi.org/10.1037/pspi0000118>

References

1. Favril LYuR, Hawton K, Fazel S. Risk factors for self-harm in prison: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(8):682-691. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30190-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30190-5)
2. Leposavic L, Dimitrijevic D, Đorđević S, Leposavic I, Balkoski GN. Comorbidity of harmful use of alcohol in population of schizophrenic patients. *Psychiatr Danub*. 2015;27(1):84-89.
3. Allen JJ, Anderson CA. *General aggression model. The international encyclopedia of media effects*. Wiley Blackwell, 2017. p. 1-15. <https://doi.org/10.1002/9781118783764.wbieme0078>
4. Palmstierna T, Wistedt B. Staff observation aggression scale, SOAS: presentation and evaluation. *Acta*

Psychiatrica Scandinavica. 1987;76(6):657-663. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02936.x>

5. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter, E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2007;12(2):128-143. <https://doi.org/10.1080/13546800600787854>

6. Lange J, Weidman AC, Crusius J. The painful duality of envy: Evidence for an integrative theory and a meta-analysis on the relation of envy and schadenfreude. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2018;114(4):572-598. <https://doi.org/10.1037/pspi0000118>

Информация об авторах / Information About the Authors

Хмара Наталия Викторовна, старший преподаватель курса психиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», соискатель кафедры психиатрии и медицинской психологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5352-9384>; e-mail: grintuch1@gmail.com

Скугаревский Олег Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-5046>; e-mail: skugarevsky@tut.by

Natalia V. Hmara, Senior Lecturer at the Course of Psychiatry, Gomel State Medical University, aspirant of the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Belarusian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5352-9384>; e-mail: grintuch1@gmail.com

Oleg A. Skugarevsky, DMedSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Belarusian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-5046>; e-mail: skugarevsky@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хмара Наталия Викторовна
e-mail: grintuch1@gmail.com

Natalia V. Hmara
e-mail: grintuch1@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 10.03.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 617.557-007.43-089.15]-053.9
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-11>



Паховые грыжи у пациентов пожилого возраста. Стратегия выбора метода хирургического лечения

© С. М. Смотрин¹, С. А. Жук², В. С. Новицкая¹, А. В. Копыцкий¹

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь
²Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно, г. Гродно, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: дать оценку существующим подходам к лечению паховых грыж у лиц пожилого возраста и предложить стратегию выбора метода хирургического лечения с учетом метрической оценки состояния топографо-анатомических параметров пахового канала.

Материалы и методы. Проведен анализ оперативных вмешательств при паховых грыжах пациентам пожилого возраста в хирургических стационарах Гродненской области за 2018–2019 годы. У 39 пациентов пожилого возраста изучены морфометрические параметры пахового канала, имеющие определяющее значение при выборе метода герниопластики.

Результаты. Предложен коэффициент выбора метода пахового грыжесечения (K), который рассчитывается по формуле: $K = h : m$, где h — высота пахового промежутка (мм), m — совокупная толщина верхней стенки пахового канала (мм). При $K > 4,83$ выбирают атензионные методы герниопластики, при $K < 4,83$ — натяжные методы герниопластики.

Заключение. Применение коэффициента выбора метода паховой герниопластики позволило уменьшить число рецидивов грыж в отдаленном послеоперационном периоде с 5,7 до 2,0 % случаев.

Ключевые слова: паховые грыжи, пожилые пациенты, паховая герниопластика, выбор метода.

Вклад авторов: Смотрин С.М., Жук С.А., Новицкая В.С., Копыцкий А.В.: дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Смотрин СМ, Жук СА, Новицкая ВС, Копыцкий АВ. Паховые грыжи у пациентов пожилого возраста. Стратегия выбора метода хирургического лечения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):71–78. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-11>

Inguinal hernias in elderly patients. Strategy for choosing a surgical treatment method

© Siarhei M. Smotryn¹, Siarhei A. Zhuk²,
Vera S. Novitskaya¹, Andrei V. Kopytski¹

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno City Clinical Hospital of Emergency Medical Services, Grodno, Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the existing approaches to the treatment of inguinal hernias in the elderly and to propose a strategy for choosing the method of surgical treatment taking into account the metric assessment of the state of the topographical and anatomical parameters of the inguinal canal.

Materials and methods. The analysis of surgical interventions for inguinal hernias in elderly patients in surgical in-patient clinics of the Grodno region over 2018–2019 was carried out. The morphometric parameters of the inguinal canal being determinants for choosing the method of hernioplasty were studied in 39 elderly patients.

Results. The coefficient for choosing the method of inguinal herniation (K) has been proposed. It is calculated by the formula: $K = h : m$, where h is the height of the inguinal space (mm), m is the total thickness of the upper wall of the inguinal canal (mm). At $K > 4.83$ they choose atension methods of hernioplasty, at $K < 4.83$ – tension methods of hernioplasty.

Conclusion. The use of the coefficient for choosing the method of inguinal hernioplasty has made it possible to reduce the number of recurrent hernias in the long-term postoperative period from 5.7 % to 2.0 % of cases.

Ключевые слова: паховые грыжи, пожилые пациенты, паховая герниопластика, выбор метода.

Key words: inguinal hernias, elderly patients, inguinal hernioplasty, choosing the method.

Author contributions: Smotryn SM, Zhuk SA, Novitskaya VS, Kopytski AV: research design, material collection, statistical data processing, data discussion, review of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

Source of funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Smotryn SM, Zhuk SA, Novitskaya VS, Kopytski AV. Inguinal hernias in elderly patients. Strategy for choosing a surgical treatment method. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):71–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-11>

Введение

По данным научных публикаций авторов различных стран, 3–6 % населения страдают грыжевой болезнью [1, 2], причем 75 % всех грыж выпадает на паховые [3, 4]. Наиболее сложной является проблема оперативного лечения паховых грыж у лиц пожилого возраста, которые составляют 50–65 % среди всех пациентов с паховыми грыжами [3, 5]. В настоящее время общепризнанная концепция лечения паховых грыж предусматривает применение как натяжных, так и атензионных методов герниопластики [6, 7, 8, 9]. Даже при выполнении протезирующих типов пластики пахового канала частота рецидивов паховых грыж у лиц пожилого возраста достигает 2–8 % [10, 11]. У этой категории пациентов во время операции хирург может столкнуться с измененными мышечно-апоневротическими структурами, малоприспособленными для пластики [12].

Важнейшими условиями положительного исхода хирургического лечения паховой грыжи как при натяжных, так и атензионных методах герниопластики является строжайшее выполнение техники оперирования и соблюдение анатомических признаков восстановления тканей в зоне пахового канала [13]. На сегодняшний день нерешенным вопросом хирургического лечения паховых грыж у лиц пожилого возраста является, и это прежде всего, отсутствие четкого, всеми признанного выбора метода хирургического лечения в зависимости от состояния тканей и топографо-анатомических параметров пахового канала. В связи с этим объективная оценка мышечно-апоневротических структур пахового канала и использование их в качестве пластического материала имеет важное как научное, так и практическое значение.

Цель исследования

Дать оценку существующим подходам к лечению паховых грыж у лиц пожилого возраста и предложить стратегию выбора

метода хирургического лечения с учетом метрической оценки состояния топографо-анатомических параметров пахового канала.

Материалы и методы

Нами проведен анализ оперативных вмешательств при паховых грыжах пациентам пожилого возраста в хирургических стационарах Гродненской области за 2018–2019 годы. Наряду с этим у 39 пациентов пожилого возраста были изучены морфометрические параметры пахового канала, имеющие определяющее значение при выборе метода герниопластики. Из них со II типом грыж было 15 пациентов, IIIa типом грыж — 15 пациентов и IIIb типом паховых грыж — 9 пациентов. Измерялись: высота пахового промежутка (h-III) и совокупная толщина внутренней косой и поперечной мышц живота, образующих верхнюю стенку пахового канала (СТМ). Оперативное вмешательство всем пациентам выполняли под спинномозговой анестезией. Вышеуказанные топографо-анатомические параметры пахового канала измеряли с помощью специально разработанных устройств (патент на полезную модель ВУ 11589 и патент на полезную модель ВУ 11590). В работе нами использована Международная классификация паховых грыж по L. Nyhus и возрастная классификация ВОЗ (пациенты молодого возраста — это лица в возрасте от 18 до 44 лет, пациенты среднего возраста — лица в возрасте 45–59 лет и пациенты пожилого возраста — лица в возрасте 60–75 лет). У 68 пациентов, которым перед оперативным вмешательством выполнялась ультразвуковая морфометрия III и применялись натяжные методы герниопластики, изучены отдаленные результаты на предмет рецидива заболевания, а их результаты легли в основу разработки коэффициента выбора метода герниопластики.

Статистический анализ выполнялся с помощью программ «Statistica», 10 (SN AXAR207F394425FA-Q) и «RStudio 1.1.461». Сравнение уровней показателей в различных группах выполнялось с помощью непар-

раметрических статистических критериев: Манна — Уитни (при числе групп равном двум), Краскела — Уоллиса (при числе групп равном трем). При обобщении выводов о влиянии фактора на показатель при изучении подгрупп р-значения тестов Манна — Уитни или Краскела — Уоллиса корректировались с помощью поправки Холма-Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Весь диапазон оперативных вмешательств при паховых грыжах пациентам пожилого возраста представлен в таблицах 1 и 2. В 2018 году в Гродненской области операции пахового грыжесечения были подвергнуты 524 пациента, что составило 51,1% от всех пациентов с паховыми грыжами. Во всех хирургических отделениях области применялись как натяжные, так и атензионные

методы герниопластики. Эндоскопические методы герниопластики выполняются только в учреждениях здравоохранения областного центра. Атензионные методы герниопластики в 2018 году были применены у 253 пациентов, что составило 48,3 %, а натяжные методы — у 271 (51,7 %) пациента. Среди атензионных методов преобладали открытые методы герниопластики. Операция Лихтенштейна и Десарда выполнена 225 (88,9 %) пациентам. С рецидивом грыж (IV тип) оперировано 37 (7,1 %) пациентов. При рецидивных грыжах атензионные методы были применены в 62,2 % случаев, а натяжные — в 37,8 % случаев. При II типе паховых грыж удельный вес натяжных методов герниопластики составил 57 %, при IIIа типе грыж — 47,2 %, при IIIб типе грыж — 43,1 % и при IV типе грыж — 38,7 %.

Таблица 1. Характер оперативных вмешательств пациентам пожилого возраста с паховыми грыжами в Гродненской области за 2018 год

Метод герниопластики	Тип паховой грыжи				Всего операций
	II	IIIа	IIIб	IV	
Бассини	83	48	9	4	144
Постемского	22	22	8	10	62
Шоулдайса	19	9	4	—	32
Кимбаровского	26	6	1	—	33
Эндоскопическая герниопластика	5	22	—	1	28
Лихтенштейна	101	60	25	22	208
Десарда	7	6	4	—	17
Всего операций	263	173	51	37	524

В 2019 году в Гродненской области было оперировано 494 пациента пожилого возраста,

что составило 48,9 % от всех пациентов с паховыми грыжами (таблица 2).

Таблица 2. Характер оперативных вмешательств пациентам пожилого возраста с паховыми грыжами в Гродненской области за 2019 год

Метод герниопластики	Тип паховой грыжи				Всего операций
	II	IIIа	IIIб	IV	
Бассини	83	64	3	8	158
Постемского	28	16	6	8	58
Шоулдайса	22	10	3	—	35
Кимбаровского	10	6	4	—	20
Эндоскопическая герниопластика	8	14	—	4	26
Лихтенштейна	87	63	18	13	181
Десарда	3	7	6	—	16
Всего операций	241	180	40	33	494

Атенионные методы герниопластики в 2019 году были применены у 223 пациентов, что составило 45,1 %, а натяжные — у 271 (54,9 %) пациента. Среди атенионных преобладали открытые методы герниопластики. Операция Лихтенштейна и Десарда выполнена 197 (39,9 %) пациентам. С рецидивом грыж (IV тип) оперировано 33 (6,7 %) пациента. При рецидивных грыжах атенионные методы были применены в 51,5 % случаев, а натяжные — в 48,5 % случаев. При II типе паховых грыж удельный вес натяжных методов герниопластики составил 59,3 %, при IIIа типе грыж — 53,3 %, при IIIб типе грыж — 40 % и при IV типе грыж — 48,5 %.

Таким образом, широкий диапазон применяемых методов лечения паховых грыж свидетельствует об отсутствии единых подходов при выборе метода паховой герниопластики у пациентов пожилого возраста. Остается высоким процент применения натяжных методов герниопластики при грыжах IIIа и IIIб типов. Даже при рецидивных гры-

жах используются натяжные методы герниопластики. Кроме этого в протоколах операций не давалось обоснование выбранному методу герниопластики.

Результаты интраоперационной морфометрии пахового промежутка представлены на рисунке 1. Исследования показали, что у пациентов пожилого возраста имеются статистически значимые различия в уровне показателя высоты пахового промежутка с различными типами грыж (критерий Краскелла — Уоллиса, $H = 12,866$; $p = 0,0016$). Так как критерий Краскелла — Уоллиса выявил статистически значимые различия в уровне показателя между различными типами грыж, то были проведены попарные сравнения по критерию Манна — Уитни. Были установлены статистически значимые различия в высоте пахового промежутка между пациентами с IIIа и II типами грыж ($p = 0,025$), а также между пациентами с IIIб и II типами грыж ($p = 0,0013$).

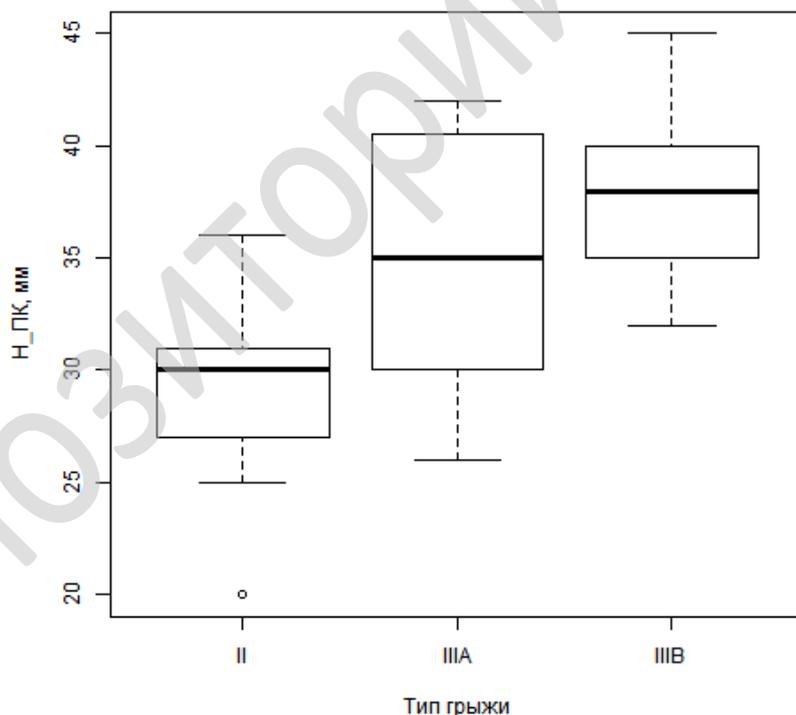


Рисунок 1. Высота пахового промежутка у лиц пожилого возраста при различных типах паховых грыж

Наряду с высотой пахового промежутка, размеры которого необходимо учитывать при выборе метода герниопластики, чрезвычайно важно провести оценку верхней стенки пахового канала, так как образующие ее

мышцы используются в качестве пластического материала или к ним фиксируются сетчатые эндопротезы. Результаты интраоперационной морфометрии у пациентов показали (таблица 3), что у лиц пожилого

возраста СТМ верхней стенки пахового канала зависит от типа паховой грыжи. С этой целью нами была проверена гипотеза о наличии статистически значимых различий в уровне показателя СТМ верхней стенки пахового канала с различными типами грыж

с помощью критерия Краскелла — Уоллиса. Так как критерий Краскелла — Уоллиса различия в уровне показателя между различными типами грыж не выявил, то попарные сравнения не проводились ($H = 0,855, p = 0,6521$).

Таблица 3. Метрическая характеристика совокупной толщины мышц верхней стенки пахового канала у лиц пожилого возраста при различных типах паховых грыж

Возрастная группа пациентов	Результаты морфометрии	Типы паховых грыж по L. Nyhus		
		II (n = 15)	IIIa (n = 15)	IIIб (n = 9)
Пациенты пожилого возраста	M ± m	4,69 ± 0,21	4,23 ± 0,24	4,44 ± 0,29
	Me (Q ₁ ;Q ₂)	5 (4;5)	4 (3;5)	4 (3;5)

Исследования показали, что интраоперационная морфометрия является объективным методом оценки мышечно-апоневротических структур пахового промежутка.

Полученные результаты морфометрического исследования топографо-анатомических параметров пахового канала легли в основу разработки коэффициента выбора метода натяжной или атензионной паховой герниопластики. При разработке данного коэффициента были использованы два важных параметра пахового канала. Это — высота пахового промежутка (h) и совокупная толщина мышц верхней стенки пахового канала (m). При натяжных методах герниопластики, широко применяемых в настоящее время, мышечные структуры верхней стенки пахового канала используются в качестве пластического материала, а высота ПП определяет расстояние, на которое необходимо сместить эти мышечные структуры. Для определения порога коэффициента выбора «К» нами построено уравнение логистической регрессии с бинарным откликом и пробит-функцией связи [14]. Уравнение составлено на основании данных наблюдений за выборкой из 68 пациентов, к которым применялись натяжные методы герниопластики. Среди них 21 пациент молодого возраста, среднего возраста — 23, пожилого возраста — 24. Для построения математиче-

ской модели коэффициента выбора метода герниопластики были изучены отдаленные результаты лечения грыж на предмет наличия рецидива заболевания. Для каждого из испытуемых определялись следующие показатели:

- h — высота пахового промежутка (мм);
- m — совокупная толщина мышц верхней стенки пахового канала (мм);

К — коэффициент выбора (рецидив-бинарная переменная, принимающая значение 0, если рецидива не было, и 1, если рецидив был).

В таблице 4 представлены оценки параметров модели. Как видно из данных таблицы, оценки коэффициентов предикторов статистически значимы, поэтому оба предиктора — свободный член (Intercept) и коэффициент выбора «К» — включены в модель. Линейный предиктор (пробит) уравнения логистической регрессии, согласно данной модели, будет иметь вид: $Probit(p) = -9,463 \cdot (Intercept) + 1,895 \cdot K$. Принятие решения об отнесении испытуемого к группе 0 или группе 1 выполняется следующим образом: если $\Phi(Probit(p)) < p_0$, принимается решение об отнесении испытуемого к группе 0, если $\Phi(Probit(p)) > p_0$, то принимается решение об отнесении испытуемого к группе 1.

Таблица 4. Оценки коэффициентов регрессионной модели

Параметры модели	Оценка	Статистическая ошибка	Z-значение	p
(Intercept)	-9,463	2,283	-4,146	0
K	1,895	0,486	3,901	0

В описанных условиях $\Phi(Probit(p))$ — предельная функция для аргумента $Probit(p)$, p_0 — порог отсечения. Выбор порога отсечения

определяется значениями чувствительности, специфичности и точности классификации [15]. На графиках ниже (рисунок 2, 3) приведены ROC-кривая модели и зависимость точности классификации от порога отсечения.

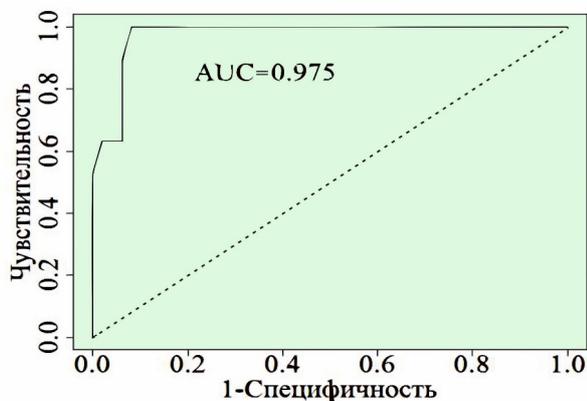


Рисунок 2. ROC-кривая модели

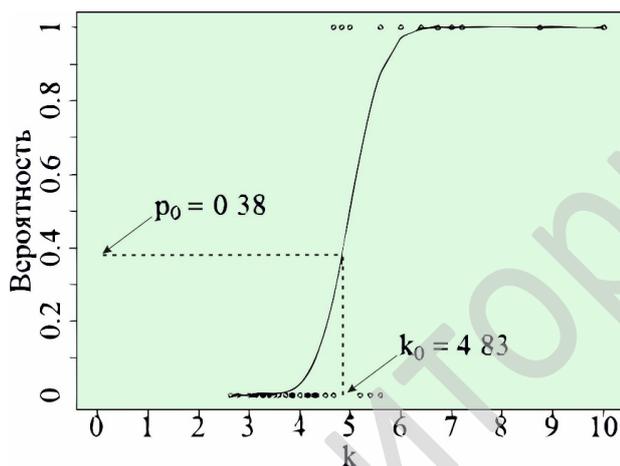


Рисунок 3. Бинарная схема классификации моделью (точки — наблюдаемая классификация, сплошная линия — теоретически предсказанная вероятность отнесения к группе (стрелками также указаны порог отсечения и соответствующая пороговая вероятность)

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,975, что свидетельствует о хорошей предсказательной способности построенной модели [14]. В качестве порога отсечения была выбрана вероятность $p_0 = 0,3798$. При данном пороге отсечения чувствительность равна $Se = 89,47\%$, специфичность $Sp = 93,88\%$, точность $Acc = 92,65\%$. Решение уравнения $p_0 = -9,463 \cdot (\text{Intercept}) + 1,895 \cdot K_0$ дает нам следующее значение порога отсечения коэффициента выбора: $K_0 = 4,83$. Таким образом, если коэффициент

выбора для конкретного испытуемого больше чем $K_0 = 4,83$, принимается решение об отнесении испытуемого к группе 1, ему назначаются атензионные методы герниопластики, если же значение K менее указанного — натяжные методы.

Сточки зрения математических допущений полученная модель является адекватной, поскольку, как было указано выше, оценки коэффициентов статистически значимые; остаточный девианс модели равен 27,65, в то время как для нуль-модели он составляет 80,57; значение информационного критерия Акаике равно 31,65, для нуль-модели — 82,57; также была выполнена кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность составила 89,47% [15].

Внедрение математического прогнозирования выбора метода паховой герниопластики в хирургическом отделении УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно» позволило уменьшить число рецидивов грыж в отдаленном послеоперационном периоде с 5,7 до 2,0% случаев.

Заключение

В Гродненской области в структуре оперативных вмешательств у пациентов пожилого возраста при паховых грыжах преобладают натяжные методы герниопластики. При выборе метода герниопластики не проводится морфометрия топографо-анатомических параметров, которые имеют определяющее значение при выборе метода герниопластики. В связи с отсутствием дифференцированного подхода к выбору метода герниопластики нами разработан и предложен для практического применения новый метод выбора паховой герниопластики на основе морфометрии ПП с последующим расчетом коэффициента выбора метода пахового грыжесечения (K) по формуле: $K = h : m$, где h — высота пахового промежутка (мм), m — совокупная толщина верхней стенки пахового канала (мм). При $K > 4,83$ рекомендуется выбирать атензионные методы герниопластики, при $K < 4,83$ — натяжные методы герниопластики. Разработанный метод позволяет дифференцированно подходить к выбору атензионной или натяжной паховой герниопластики, минимизировать субъективный фактор при выборе герниопластики, а также рационально использовать дорогостоящее эндоскопическое оборудование и сетчатые эндопротезы.

Список литературы

1. Read RC. Herniology: past, present, and future. *Hernia*. 2009;13(6):577-580. <https://doi.org/10.1007/s10029-009-0582-2>
2. Кириенко АМ, Шевцов ЮН, Никишков АС. Распространенность грыж передней брюшной стенки: результаты популяционного исследования. *Хирургия*. 2016;(8):61-66.
3. Жебровский ВВ. *Хирургия грыж живота*. Москва, РФ: МИА; 2005. 400 с.
4. Винник ЮС, Петрушко СИ, Назарьянц ЮА, Чайкин АА, Климов НЮ, Пахомова РА. Анатомическая и клиническая характеристика больных с паховыми грыжами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;(3):33-35.
5. Тимошин АД, Юрасов АВ, Шестаков АЛ. *Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки*. Москва, РФ: Триада-Х; 2003. 144 с.
6. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK. The tension-free repair of groin hernias. In: *Nyhus LM, Condon RE, editors. Hernia*. 4 th ed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 534-540.
7. Desarda MP. Physiological repair of inguinal hernia: a new technique (study of 860 patient). *Hernia*. 2006;10(2):143-146. <https://doi.org/10.1007/s10029-005-0039-1>
8. Bachler H, Marcus W. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy. *J. Surg*. 2010;64(5):295-296.
9. Назарьянц ЮА, Петрушко СИ. Способ лечения паховых грыж. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(6):123-129.
10. Егиев ВН. *Ненатяжная герниопластика*. Москва, РФ: Медпрактика; 2002. 147 с.
11. Elsebae MM, Nasr M, Said M. Tension-free repair versus Bassini technique for strangulated inguinal hernia: A controlled randomized study. *Int. J. Surg*. 2008;6(4):302-305. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2008.04.006>
12. Закурдаев ЕИ. Половые и возрастные различия в строении пахового промежутка. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2014;13(1):60-63.
13. Tubbs RS, McDaniel JG, Burns AM, Kumbala A, Cossey TD, Apaydin N, et al. Anatomy of the reflected ligament of the inguinal region. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2009;50(4):689-691.
14. Мاستицкий СЭ, Шитиков ВК. *Статистический анализ и визуализация данных с помощью R*. Москва, РФ: ДМК Пресс; 2015. 496 с.
15. Большев ЛН, Смирнов НВ. *Таблицы математической статистики*. Москва, РФ: Наука; 1983. с. 112-115.

References

1. Read RC. Herniology: past, present, and future. *Hernia*. 2009;13(6):577-580. <https://doi.org/10.1007/s10029-009-0582-2>
2. Kirienko AM, Shevtsov YuN, Nikishkov AS. Rasprostranennost' gryzh peredney bryushnoy stenki: rezul'taty populyatsionnogo issledovaniya. *Khirurgiya*. 2016;(8):61-66. (in Russ.)
3. Zhebrovskiy VV. *Khirurgiya gryzh zhivota*. Moskva, RF: MIA; 2005. 400 p. (in Russ.)
4. Vinnik YuS, Petrushko SI, Nazar'yants YuA, Chaykin AA, Klimov NYu, Pakhomova RA. Anatomicheskaya i klinicheskaya kharakteristika bol'nykh s pakhovymi gryzhami. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik*. 2013;(3):33-35. (in Russ.)
5. Timoshin AD, Yurasov AV, Shestakov AL. *Khirurgicheskoe lechenie pakhovyykh i posleoperatsionnykh gryzh bryushnoy stenki*. Moskva, RF: Triada-Kh; 2003. 144 p. (in Russ.)
6. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK. *The tension-free repair of groin hernias*. In: *Nyhus LM, Condon RE, editors. Hernia*. 4 th ed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 534-540.
7. Desarda MP. Physiological repair of inguinal hernia: a new technique (study of 860 patient). *Hernia*. 2006;10(2):143-146. <https://doi.org/10.1007/s10029-005-0039-1>
8. Bachler H, Marcus W. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy. *J. Surg*. 2010;64(5):295-296.
9. Nazar'yants YuA, Petrushko SI. Sposob lecheniya pakhovyykh gryzh. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016;(6):123-129. (in Russ.)
10. Egiev VN. *Nenatyazhnaya gernioplastika*. Moskva, RF: Medpraktika; 2002. 147 p. (in Russ.)
11. Elsebae MM, Nasr M, Said M. Tension-free repair versus Bassini technique for strangulated inguinal hernia: A controlled randomized study. *Int. J. Surg*. 2008;6(4):302-305. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2008.04.006>
12. Zakurdaev EI. Polovye i vozrastnye razlichiya v stroenii pakhovogo promezhutka. *Sistemnyy Analiz i Upravlenie v Biomeditsinskikh Sistemakh*. 2014;13(1):60-63. (in Russ.)
13. Tubbs RS, McDaniel JG, Burns AM, Kumbala A, Cossey TD, Apaydin N, et al. Anatomy of the reflected ligament of the inguinal region. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2009;50(4):689-691.
14. Mastitskiy SE, Shitikov VK. *Statisticheskii analiz i vizualizatsiya dannykh s pomoshch'yu R*. Moskva, RF: DMK Press; 2015. 496 p. (in Russ.)
15. Bol'shev LN, Smirnov NV. *Tablitsy matematicheskoy statistiki Moskva*, RF: Nauka; 1983. p. 112-115. (in Russ.)

Информация об авторах / Information About the Authors

Смотрин Сергей Михайлович, д.м.н., профессор 2-й кафедры хирургических болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3944-1124>; e-mail: s.smotrin@mail.ru

Жук Сергей Александрович, врач-хирург УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно», г. Гродно, Республика Беларусь; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-6817>; e-mail: zhuk19858585@mail.ru

Siarhei M. Smotryn, DMedSc, Professor at the Second Department of Surgical Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3944-1124>; e-mail: s.smotrin@mail.ru

Siarhei A. Zhuk, surgeon at the healthcare institution "Grodno City Clinical Hospital of Emergency Medical Services", Grodno, Republic of Belarus; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-6817>; e-mail: zhuk19858585@mail.ru

Новицкая Вера Сергеевна, старший преподаватель кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-7238>; e-mail: vera.nov@inbox.ru

Копыцкий Андрей Витальевич, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>; e-mail: andrey_cop@mail.ru

Vera S. Novitskaya, Senior Lecturer at the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-7238>; e-mail: vera.nov@inbox.ru

Andrei V. Kopytski, Senior Lecturer of the Department of Medical and Biological Physics, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>; e-mail: andrey_cop@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Смотрин Сергей Михайлович
e-mail: s.smotrin@mail.ru

Siarhei M. Smotryn
e-mail: s.smotrin@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 17.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 616.379 – 008.64:616.12 – 008.46
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-12>



Значимость цистатина С в ранней диагностике диабетической нефропатии

© О. Н. Василькова¹, И. Ю. Пчелин², Е. П. Науменко³, Я. А. Боровец¹,
Ю. И. Ярец³, Л. Е. Коротаева³, И. А. Васюхина³, Т. В. Мохорт⁴

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁴Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить клиническую значимость цистатина С в ранней диагностике диабетической нефропатии.

Материалы и методы. Обследовано 449 пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа в возрасте старше 25 лет. Лабораторное обследование пациентов включало определение в сыворотке крови цистатина С, креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, определение уровня альбуминурии.

Результаты. Продемонстрирована роль цистатина С в качестве надежного маркера диабетической нефропатии: уровень цистатина С $\geq 0,72$ мг/л с чувствительностью 90,8 %, специфичностью 88,9% ассоциировался с начинающейся нефропатией при СД (ROC AUC = 0,951).

Заключение. Определение уровня цистатина С — одного или совместно с креатинином — поможет более точной диагностике СКФ и оценке риска развития смертности и почечных событий у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, цистатин С.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Василькова ОН, Пчелин ИЮ, Науменко ЕП, Боровец ЯА, Ярец ЮИ, Коротаева ЛЕ, Васюхина ИА, Мохорт ТВ. Значимость цистатина С в ранней диагностике диабетической нефропатии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):79–85. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-12>

Diagnostic value of cystatin C for the early diagnosis of diabetic nephropathy

© Volha N. Vasilkova¹, Ivan Yu. Pchelin², Elena P. Naumenka³,
Yana A. Borovets¹, Yulia I. Yarets³, Ludmila E. Korotaeva³,
Irina A. Vasukhina³, Tatsiana V. Mokhort⁴

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

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

⁴Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Objective: to assess the clinical significance of cystatin C in the early diagnosis of diabetic nephropathy.

Materials and methods. We examined 449 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus older than 25 years. The laboratory examination of the patients included the measurement of cystatin, creatinine in the blood serum, GFR calculation according to the CKD-EPI equation, and the determination of albuminuria levels.

Results. The role of cystatin C as a reliable marker of diabetic nephropathy has been demonstrated: the level of cystatin C ≥ 0.72 mg/L with sensitivity of 90.8 %, specificity of 88.9 %, was associated with a decline of renal function in the diabetic patients (ROC AUC = 0.951).

Conclusion. The determination of the level of cystatin C, alone or in conjunction with creatinine, will help to more accurately diagnose GFR and assess the risk of mortality and renal complications in patients with diabetes mellitus.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic nephropathy, cystatin C.*

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

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Vasilkova VN, Pchelin IYu, Naumenka EP, Borovets YaA, Yarets YuI, Korotaeva LE, Vasukhina IA, Mokhort TV. Diagnostic value of cystatin C for the early diagnosis of diabetic nephropathy. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):79–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-12>

Введение

Своевременная диагностика хронической болезни почек (ХБП) и предотвращение прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (ССЗ) на основе измерения цистатина С плазмы крови остаются до сих пор нерешенным вопросом в клинической медицине. Как показывают предыдущие исследования, частота сердечно-сосудистых осложнений возрастает в несколько раз в додиализном периоде ХБП и достигает максимальных значений уже на этапе диализа [1–3]. В условиях развития кардиоренального синдрома сама сердечно-сосудистая патология приводит к ухудшению ренальной функции, что значительно ухудшает прогноз для таких пациентов в будущем [4, 5]. Ситуация также осложняется и увеличением числа пациентов с диабетической нефропатией ввиду большого роста числа пациентов с сахарным диабетом (СД). Все это диктует поиск новых диагностических стратегий, направленных на раннюю диагностику патологии почек, когда проведение эффективной нефропротективной терапии у пациентов с ХБП еще возможно [6]. Часто развитие почечной дисфункции при СД протекает бессимптомно и при уровне СКФ ≤ 60 мл/мин сывороточный креатинин может вовсе не меняться или меняться незначительно, поэтому какие-то существенные изменения в работе почек диагностируются поздно [7, 8]. В связи с этим повсеместно ведутся исследования для поиска новых методов диагностики дисфункции почек, что влечет за собой и предупреждение развития ССЗ в будущем.

Цель исследования

Оценить диагностическую значимость цистатина С в диагностике диабетической

нефропатии, а также ответить на вопрос, может ли определение цистатина С выявить снижение ренальной функции у пациентов с СД с нормальным уровнем креатинина?

Материалы и методы

Обследовано 449 пациентов (126 мужчин и 323 женщины) с СД 1 типа (133 человека) и СД 2 типа (316 человек) в возрасте старше 25 лет. Контрольную группу составили 65 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой пациентов с СД. Лабораторное обследование включало оценку уровней цистатина С, креатинина в сыворотке крови с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ, определение уровня альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин (А/К)). По уровню СКФ из всех пациентов исследуемой группы были сформированы 5 групп: ХБП 1 (n = 162); ХБП 2 (n = 141), ХБП 3 (n = 67), ХБП 4 (n = 37), ХБП 5 (n = 42). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 forMac (2018). В представленной работе данные представляли в виде Me [25;75]. Сравнение групп осуществлялось с использованием непараметрического критерия U-теста Манна — Уитни. После корреляционного анализа проводили множественный регрессионный анализ. ROC-анализ применялся для оценки диагностической значимости цистатина С и креатинина в ранней диагностике диабетической нефропатии.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов основной группы и группы контроля представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов с СД и группы контроля, Ме [25;75]

Показатель	Основная группа, n = 449	Группа контроля, n = 65	p
Возраст, лет	62,00 [52,00;69,00]	59,00 [46,00;66,00]	NS
Масса тела, кг	84,00 [72,00;94,00]	79,00 [68,00;92,00]	NS
ИМТ, кг/м ²	30,49 [25,78;35,00]	29,00 [25,24;32,79]	NS
Длительность СД, лет	13,00 [8,00;19,00]	—	
Уровень HbA1C, %	8,50 [7,50;9,40]	4,90 [4,60;5,30]	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,66 [1,09;2,33]	1,09 [0,90;1,59]	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 [1,06;1,56]	1,50 [1,35;1,80]	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,10 [2,59;3,72]	2,53 [2,01;3,45]	<0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,72 [0,50;1,04]	0,50 [0,40;0,60]	<0,05
ОХ, ммоль/л	5,20 [4,50;6,10]	4,90 [3,93;6,10]	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	79,00 [67,00;115,00]	69,00 [61,00;78,00]	<0,05
А/К, мг/ммоль	5,40 [2,33;18,60]	0,84 [0,57;1,32]	<0,05
Цистатин С, мг/л	0,93 [0,78;1,38]	0,72 [0,61;0,85]	0,003

Как видно из данных таблицы, пациенты с СД и группы контроля были сопоставимы по возрасту и ИМТ, но отличались по уровням креатинина, А/К и показателям липидного спектра крови. Уровни цистатина С ожидаемо были выше у пациентов с СД по сравнению с группой контроля (0,93 [0,78;1,38] мг/л против 0,72 [0,61;0,85] мг/л, $p < 0,003$).

Межгрупповые различия в уровне цистатина С были также отмечены у пациентов с различными стадиями ХБП (таблица 2). Достоверная разница с контрольной группой уже наблюдалась у пациентов с ХБП 1 (0,72 [0,61;0,85] мг/л против 0,78 [0,67;0,87] мг/л, $p < 0,05$). Самые высокие значения цистатина С были обнаружены у пациентов с ХБП 5 (3,70 [3,14;4,12] мг/л).

Таблица 2. Уровни цистатина С у пациентов с СД в зависимости от стадии ХБП и группы контроля, Ме [25;75]

Показатель	Основная группа, n = 449					Контроль, n = 65	p
	ХБП 1, n = 162	ХБП 2, n = 141	ХБП 3, n = 67	ХБП 4, n = 37	ХБП 5, n = 42		
Цистатин С, мг/л	0,78* [0,67;0,87]	0,91*^ [0,79;1,04]	1,35*^# [1,13;1,97]	2,76*^# а [1,99;3,13]	3,70*^# а# [3,14;4,12]	0,72 [0,61;0,85]	0,0001

Примечания: * — достоверность показателей по отношению к группе контроля, $p < 0,05$; ^ достоверность показателей по отношению к группе ХБП 1, $p < 0,05$; # достоверность показателей по отношению к группе ХБП 2, $p < 0,05$; а достоверность показателей по отношению к группе ХБП 3, $p < 0,05$; # достоверность показателей по отношению к группе ХБП 4, $p < 0,05$

В ходе проведенного корреляционного анализа была выявлена достоверная связь креатинина и цистатина С ($r = 0,73$, $p < 0,05$), А/К и цистатина С ($r = 0,54$, $p < 0,05$), СКФ и цистатина С ($r = -0,83$, $p < 0,05$) (рисунок 1).

Кроме этого концентрация микроальбумина в моче значимо коррелировала с уровнями цистатина С и у пациентов с нормоальбуминурией ($r = 0,25$, $p < 0,05$), и у пациентов с микроальбуминурией ($r = 0,21$, $p < 0,05$), тогда как с уровнем креатинина корреляция наблюдалась только у пациентов с макроальбуминурией ($r = 0,63$, $p < 0,05$).

Таким образом, цистатин С, используемый для диагностики ренальной функции, по диагностической значимости не уступает методам, основанным на оценке альбуминурии, и показывает незначительные изменения почечной функции даже на стадии нормоальбуминурии. Наши результаты схожи с данными ранее проведенных исследований, где также были получены значимые корреляции альбумина мочи с цистатином С у пациентов на стадии нормоальбуминурии при отсутствии корреляции с креатинином [9, 10].

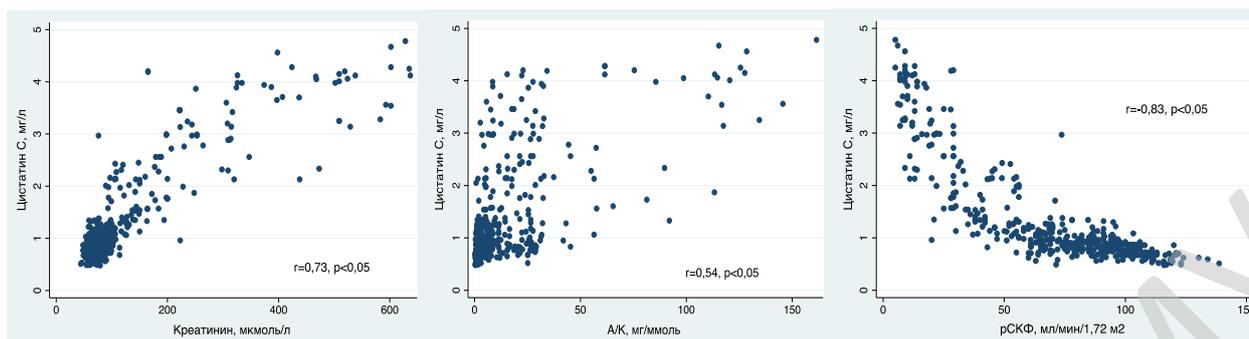


Рисунок 1. Корреляционный анализ цистатина С и показателей почечной функции у пациентов основной группы

Множественный линейный регрессионный анализ, заданный для ряда факторов, подтвердил роль цистатина С в качестве предиктора снижения СКФ у пациентов с СД

($\beta = -23,980$, $p < 0,001$). Также достоверная ассоциация была определена и для возраста ($\beta = -0,498$, $p < 0,0001$), и гомоцистеина ($\beta = -0,336$, $p = 0,012$) (таблица 3).

Таблица 3. Множественный линейный регрессионный анализ СКФ со значимыми факторами, заданными для возраста, длительности СД, САД, HbA1c, ХС ЛПНП, ТГ, мочевой кислоты, гомоцистеина, А/К, цистатина С

Предикторы	β	p	95 % ДИ
Возраст	-0,498	<0,0001	-0,635; -0,360
САД	-0,084	0,086	-0,179; 0,012
HbA1c	-0,083	0,874	-1,116; 0,949
ХС ЛПНП	-0,358	0,644	-1,881; 1,165
Мочевая кислота	0,363	0,844	-3,268; 3,994
Гомоцистеин	-0,336	0,012	-0,599; -0,073
А/К	-0,072	0,090	-0,156; 0,011
Цистатин С	-23,980	<0,0001	-26,312; -21,649

Примечания: β — нестандартизированный регрессионный коэффициент; ДИ — доверительный интервал

Анализ диагностической ценности цистатина С для прогнозирования снижения СКФ у пациентов с СД и нормальной СКФ представлен на рисунке 2. При уровне СКФ 90 мл/мин/1,73 м² значения AUC ROC для цистатина С составляли 0,951, а для креатинина — 0,823. Данные результаты демонстрируют, что для диагностики начинающихся изменений в работе почек цистатин С является более чувствительным маркером, чем креатинин. При уровне цистатина С = 0,72 мг/л чувствительность составила 90,8 %, специфичность — 88,9 %.

В ряде научных исследований у пациентов с СД было показано, что определение цистатина С и расчет СКФ на его основе являются более точными диагностическими критериями диабетической нефропатии

по сравнению с использованием креатинина в качестве показателя для расчета СКФ [11, 12]. Лишь в двух работах были показаны отличные результаты: Oddoze C. et al. [13] при исследовании пациентов с СД показали, что расчет СКФ, базирующийся на основе креатинина и цистатина С, не несет никаких существенных различий в диагностике ХБП; а Li H. X. [14] et al. при наблюдении за пациентами с ХБП и с СД 2 типа выявили, что использование цистатина С для расчета СКФ показывает менее точные значения, чем MDRD формулы. Однако противоположные исследования, в частности РуссиL. и соавт. [15], показывают, что методы оценки СКФ по цистатину С могут прогнозировать повреждение почек даже раньше, чем ми-

кроальбуминурия, которая является диагностическим критерием диабетической нефропатии, что было продемонстрировано, в том числе и в нашем исследовании. При СД такие диагностические возможности цистатина С играют огромную роль, так как позволяют своевременно начать и ренопротективную, а затем и кардиопротективную терапию. А как известно, раннее лечение и диагностика диабетической нефропатии позволяет предотвратить прогрессирование почечной патологии в будущем.

Заключение

Продемонстрирована роль цистатина С в качестве надежного маркера диабетической нефропатии: уровень цистатина С $\geq 0,72$ мг/л с чувствительностью 90,8 %, специфичностью 88,9 % ассоциировался с начинающейся нефропатией при СД (ROC AUC = 0,951).

Таким образом, определение уровня цистатина С, одного или совместно с креа-

тинином, поможет более точной диагностике СКФ и оценке риска развития смертности и почечных событий у пациентов с СД.

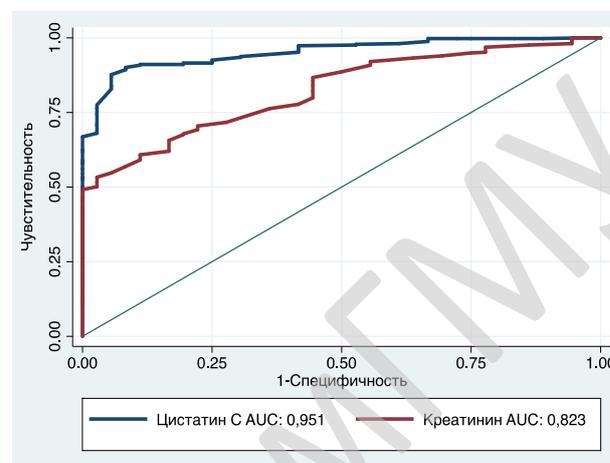


Рисунок 2. Характеристическая кривая (ROC-кривая) диагностической ценности определения цистатина С при ХБП у пациентов с СД

Список литературы

1. Żyłka A, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A, Ceranowicz P, Kucharz J, Zabek-Adamska A, Maziarz B, Drożdż R, Kuźniewski M. Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Mediators Inflamm.* 2018;9:7659243. <https://doi.org/10.1155/2018/7659243>
2. Satirapoj B, Pooluea P, Nata N, Supasyndh O. Urinary biomarkers of tubular injury to predict renal progression and end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus with advanced nephropathy: A prospective cohort study. *J Diabetes Complications.* 2019 Sep;33(9):675–681. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.05.013>
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. <https://doi.org/10.5061/dryad.3s7rd>
4. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet.* 2013;382(9889):339–352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
5. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia.* 2016;8(2):56–61. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2016-010809>
6. Siddiqi Z, Karoli R, Kaul A, Fatima J, Varshney S, Beg MS. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy. *Ann Afr Med.* 2017;16(3):101–106. https://doi.org/10.4103/aam.aam_12_17
7. Rotbain Curovic V, Hansen TW, Eickhoff MK, von Scholten BJ, Reinhard H, Jacobsen PK, Persson F, Parving HH, Rossing P. Urinary tubular biomarkers as predictors of kidney function decline, cardiovascular events and mortality in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2018;55(11):1143–1150. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1205-0>
8. Vijay S, Hamide A, Senthilkumar GP, Mehalingam V. Utility of urinary biomarkers as a diagnostic tool for early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Sep;12(5):649–652. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.017>
9. Willems D, Wolff F, Mekhali F, et al. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem.* 2009;2(1-2):108–110. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.10.002>
10. Kravaritou M, Thanopoulou A, Karamanos B, et al. Evidence that even “normal” albuminuria may denote incipient GFR reduction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;85(3):317–321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.06.019>
11. Elsayed MS, El Badawy A, Ahmed A, Omar R, Mohamed A. Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):374–381. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.017>
12. Arceo ES, Dizon GA, Tiongco REG. Serum cystatin C as an early marker of nephropathy among type 2 diabetics: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(6):3093–3097. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.11.007>
13. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):310–316. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.26096>
14. Li HX, Xu GB, Wang XJ, Zhang XC, Yang JM. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Chin Med J (Engl).* 2010 Mar 20;123(6):745–751.
15. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem.* 2007 Mar;53(3):480–488. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.076042>

References

1. Żyłka A, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błażdzińska A, Ceranowicz P, Kucharz J, Zabek-Adamska A, Maziarz B, Drożdż R, Kuźniowski M. Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Mediators Inflamm.* 2018;9:7659243. <https://doi.org/10.1155/2018/7659243>
2. Satirapoj B, Pooluea P, Nata N, Supasynndh O. Urinary biomarkers of tubular injury to predict renal progression and end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus with advanced nephropathy: A prospective cohort study. *J Diabetes Complications.* 2019 Sep;33(9):675–681. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.05.013>
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. <https://doi.org/10.5061/dryad.3s7rd>
4. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet.* 2013;382(9889):339–352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
5. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia.* 2016;8(2):56–61. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2016-010809>
6. Siddiqi Z, Karoli R, Kaul A, Fatima J, Varshney S, Beg MS. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy. *Ann Afr Med.* 2017;16(3):101–106. https://doi.org/10.4103/aam.aam_12_17
7. Rotbain Curovic V, Hansen TW, Eickhoff MK, von Scholten BJ, Reinhard H, Jacobsen PK, Persson F, Parving HH, Rossing P. Urinary tubular biomarkers as predictors of kidney function decline, cardiovascular events and mortality in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2018;55(11):1143–1150. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1205-0>
8. Vijay S, Hamide A, Senthilkumar GP, Mehalingam V. Utility of urinary biomarkers as a diagnostic tool for early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Sep;12(5):649–652. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.017>
9. Willems D, Wolff F, Mekhali F, et al. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem.* 2009;2(1-2):108–110. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.10.002>
10. Kravaritou M, Thanopoulou A, Karamanos B, et al. Evidence that even “normal” albuminuria may denote incipient GFR reduction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;85(3):317–321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.06.019>
11. Elsayed MS, El Badawy A, Ahmed A, Omar R, Mohamed A. Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):374–381. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.017>
12. Arceo ES, Dizon GA, Tiongco REG. Serum cystatin C as an early marker of nephropathy among type 2 diabetics: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(6):3093–3097. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.11.007>
13. Oddeze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):310–316. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.26096>
14. Li HX, Xu GB, Wang XJ, Zhang XC, Yang JM. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Chin Med J (Engl).* 2010 Mar 20;123(6):745–751.
15. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem.* 2007 Mar;53(3):480–488. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.076042>

Информация об авторах / Information About the Authors

Василькова Ольга Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>; e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н., доцент, выполняющий лечебную работу кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>; e-mail: ewan2008@bk.ru

Науменко Елена Петровна, врач функциональной диагностики, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-044X>; e-mail: elena.naumenko-72@tut.by

Боровец Яна Анатольевна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8884-1637>; e-mail: yana.gh.l.br@gmail.com

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

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

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

Elena P. Naumenka, physician of functional diagnostics, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-044X>; e-mail: elena.naumenko-72@tut.by

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

Yulia I. Yarets, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>; e-mail: artyut@mail.ru

Коротаева Людмила Евгеньевна, врач-лаборант лаборатории клеточных технологий, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7741-2367>; e-mail: ludmila-79@inbox.ru

Васюхина Ирина Александровна, врач-эндокринолог, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9740-9915>; e-mail: vasyhina20081978@gmail.com

Мохорт Татьяна Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5040-3460>; e-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Ludmila E. Korotaeva, laboratory physician at the Cell Technologies Laboratory, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7741-2367>; e-mail: ludmila-79@inbox.ru

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

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

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

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

Received / Поступила в редакцию 02.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 611.9: [611.137.2+611.147.1] - 056.23
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-13>



Хирургическая анатомия верхней ягодичной артерии и внутренней подвздошной вены у людей брахиморфного соматотипа

© М. Г. Шкварко¹, К. А. Радецкая², О. Смит³,
 В. Н. Жданович¹, А. Е. Малов⁴

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

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

³Квинсленд Фертилити Групп, г. Брисбенд, Австралия

⁴Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского,
 Медицинская академия имени С. И. Георгиевского,
 г. Симферополь, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить варианты синтопии внутренней подвздошной вены (ВПВ) и верхней ягодичной артерии (ВЯА) у людей брахиморфного соматотипа.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 29 трупов мужчин (возраст умерших от 25 до 82 лет) и 11 трупов женщин (возраст умерших от 28 до 78 лет), смерть наступила в результате случайных причин, не связанных с патологией органов таза. Для достижения цели исследования применялись методы инъекции сосудов, препарирования и статистическая обработка полученных данных.

Результаты. Установлено, что вне зависимости от пола частота вариантов пространственной локализации ВПВ и ВЯА, при которых относительно безопасно выполнение лигирования а. gluteasuperior, является приблизительно равной, что составляет у мужчин ≈ 24 %, у женщин ≈ 23 %.

Заключение. Проведенное исследование показало, что варианты синтопии ВПВ и ВЯА, при которых целесообразно выполнять лигирование ВПА, встречаются значительно чаще, чем типы пространственной локализации v. iliacainterna и а. gluteasuperior, при которых возможно селективное перевязывание ВЯА.

Ключевые слова: верхняя ягодичная артерия, внутренняя подвздошная вена, полость таза.

Вклад авторов: Шкварко М.Г., Радецкая К.А., Смит О., Жданович В.Н., Малов А.Е.: 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: Шкварко МГ, Радецкая КА, Смит О, Жданович ВН, Малов АЕ. Хирургическая анатомия верхней ягодичной артерии и внутренней подвздошной вены у людей брахиморфного соматотипа. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):86–93. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-13>

Surgical anatomy of the superior gluteal artery and internal iliac vein in individuals of the brahimorphic somatotype

© Michail G. Shkvarko¹, Ksenia A. Radetskaya², Olya Smith³,
 Vitaliy N. Zhdanovich¹, Anatoliy E. Malov⁴

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

³Queensland Fertility Group Pty Ltd, Brisbane, Australia

⁴V.I. Vernadsky Crimean Federal University,
 Medical Academy named after S.I. Georgievsky,
 Simferopol, Russia

ABSTRACT

Objective: to determine the variants of the syntopy of the internal iliac vein (IIV) and superior gluteal artery (SGA) in individuals of the brachimorphic somatotype.

Materials and methods. The material for research was 29 dead bodies of males (from 25 to 82 years) and 11 dead bodies of females (from 28 to 78 years) who had died of causes not related to pelvic pathology. The vascular injection, preparation methods, and statistical processing of the obtained data were used to achieve the objective.

Results. It has been found that, regardless of gender, the frequency of variants of the spatial localization of IIV and SGA, in which it is relatively safe to perform a. glutea superior ligation, is approximately equal, which is $\approx 24\%$ for men and $\approx 23\%$ for women.

Conclusion. The performed study has showed that the variants of IIV and SGA syntopy, in which it is advisable to perform IIA ligation, are much more common than types of the spatial localization of v. iliaca interna and a. glutea superior in which selective ligation of SGA is possible.

Key words: superior gluteal artery, internal iliac vein, pelvic cavity.

Author contributions: Shkvarko M.G., Radzetskaya K.A., Smith O., Zhdanovich V.N., Malov A.E.: 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.

Founding: study conducted without sponsorship.

For citation: Shkvarko MG, Radzetskaya KA, Smith O, Zhdanovich VN, Malov AE. Surgical anatomy of the superior gluteal artery and internal iliac vein in individuals of the brahimorphic somatotype. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):86–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-13>

Введение

Хирургическая анатомия сосудов таза является тем разделом медицины, который находится под пристальным вниманием специалистов, выполняющих оперативные вмешательства в cavitas pelvis [1, 2, 3]. Исследователи, как правило, предоставляют данные по вариантной анатомии сосудов таза по синтопии отдельных вен и артерий [4, 5], но при этом отсутствует оценка зависимости между вариантами пространственной локализации сосудов таза и ее влиянием на сложность выполняемой операции [6, 7]. В современных литературных источниках обращается внимание на достаточно частое ятрогенное повреждение вен в полости малого таза при выполнении открытых операций на ветвях внутренней подвздошной артерии (ВПА) [6, 7, 8, 9, 10]. Таким образом, остаются актуальными исследования, направленные на получение данных, которые позволяют проводить оценку между отдельными вариантами взаимного расположения сосудов полости таза и их влиянием на уровень сложности выполняемых операций на артериях cavitas pelvis.

Цель исследования

Установить варианты синтопии внутренней подвздошной вены и верхней ягодичной артерии у людей брахиморфного соматотипа.

Материалы и методы

Исследования были проведены на 29 нефиксированных трупах людей мужского

пола и на 11 нефиксированных трупах женского пола брахиморфного соматотипа с обеих сторон туловища.

Для измерения длин выделенных сосудов использовали штангенциркуль ШЦ-II-150-0,05, а для установления значений их диаметров применяли микрометр МК-63. Следует отметить, что перед выполнением настоящей работы инструменты прошли специализированную метрологическую поверку в республиканском унитарном предприятии «Витебский центр стандартизации, метрологии и сертификации». Полученный материал собран в соответствии с законодательством Республики Беларусь и проведение исследования на этом материале одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета.

Доступ к сосудам обеих половин таза выполняли с помощью полной срединной лапаротомии. После этого рассекали задний листок париетальной брюшины в проекции общих подвздошных сосудов. Метод инъекции сосудов проводили путем пункции общей подвздошной артерии на обеих половинах туловища объемом 60 мл красной туши. Методом препарирования последовательно выделяли верхнюю ягодичную артерию (ВЯА) и внутреннюю подвздошную вену (ВПВ). В протоколе исследования описывали особенности топографии a. glutea superior и v. iliaca interna. На выделенных сосудах проводили морфометрические измерения.

Определение соматотипа проводили по методу Никитюка Б.А.-Козлова А.И. Граница

между интервалами брахиморфного сомато-типа для мужчин и женщин определяется по формуле: $M+0,67 \times SD$ и $M+3 \times SD$.

Все виды статистической обработки данных, полученных в ходе препарирования на мужских трупах, проводили 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 у мужчин осуществляли вычисление *W*-критерия Шапиро — Уилка. После завершения проведения расчетов установлено, что все вариационные ряды подчиняются нормальному закону распределения. Затем проводили вычисления значений средних длин и диаметров ВПВ и ВЯА вместе с определением для них доверительных интервалов (ДИ). Все полученные вариационные ряды числовых значений подчинялись нормальному закону распределения.

Результаты и обсуждение

По данным нашего исследования ВПВ полностью закрывала ВЯА в 20,7 % случаев (6 препаратов) у мужчин на правой половине таза. Нами обнаружено, что *v. iliacainterna* прикрывала на $\frac{3}{4}$ *a. gluteasuperior* в 6,9 % случаев (2 препарата). ВПВ закрывала на $\frac{1}{3}$ ВЯА в 3,5 % случаев (1 препарат) на правой половине таза. *V. iliacainterna* прикрывала на $\frac{1}{2}$ *a. gluteasuperior* в 6,9 % случаев (2 препарата) на правой стороне. ВПВ закрывала на $\frac{2}{3}$ ВЯА в 10,3 % случаев (3 препарата).

Следует отметить, что у мужчин на правой половине таза *v. iliacainterna* закрывала медиальную стенку *a. gluteasuperior* в 27,6 % случаев (8 препаратов). ВПВ прикрывала латеральную стенку ВЯА в 20,7 % случаев (6 препаратов). При этом закрытие *v. iliacainterna* передней и задней стенок *a. gluteasuperior* нами не выявлено.

ВПВ наиболее часто закрывала ВЯА в полости таза в ее дистальной трети в 48,3 % случаев (14 препаратов). Прикрытие *a. gluteasuperior v. iliacainterna* в проксимальной и средней третях нами не обнаружено.

Установлено, что у мужчин встречались варианты строения сосудов таза, при которых были выявлены две ВПВ на одной из половин *cavitas pelvis*. В этих случаях одна из вен располагалась медиально, а другая — латерально по отношению к ВПА.

Наличие двух ВПВ у мужчин на правой половине таза нами зафиксировано в 24,1 % случаев (7 препаратов). Необходимо подчер-

кнуть, что среди этих случаев расположения *v. iliacainterna* в 6,9 % (2 препарата) отмечалось полное закрытие латеральной и медиальной стенок ВЯА. Латеральная стенка *a. gluteasuperior* была сращена на протяжении всей длины с расположенной латерально ВПВ в 3,5 % случаев (1 препарат). При этом *v. iliacainterna* с медиальной локализацией закрывала дистальную половину медиальной стенки *a. gluteasuperior*. На нашем материале медиальная ВПВ срасталась с дистальной половиной медиальной стенки ВЯА в 6,9 % случаев (2 препарата). В этих вариантах расположения сосудов таза латеральная *v. iliacainterna* не соприкасалась с *a. gluteasuperior*. Следует отметить, что медиальная стенка ВЯА была полностью закрыта одной из ВПВ в 6,9 % случаев (2 препарата). При этом вторая *v. iliacainterna* срасталась с дистальной третью латеральной стенки *a. gluteasuperior* (рисунок 1).

У мужчин среднее значение длины ВПВ на правой половине таза равнялось 7,3 см при ДИ = (5,5; 8,4) см, а средняя величина диаметра — 1,7 см при ДИ = (1,1; 2,8) см.

Нами выявлено полное закрытие *a. gluteasuperior v. iliacainterna* в 20,7 % случаев (6 препаратов) у мужчин слева. Среди препаратов ВПВ закрывала на $\frac{3}{4}$ ВЯА в 3,5 % (1 препарат). *V. iliacainterna* прикрывала на $\frac{2}{3}$ *a. gluteasuperior* в 6,9 % случаев (2 препарата). ВПВ закрывала на $\frac{1}{3}$ ВЯА в 10,3 % (3 препарата). *V. iliacainterna* была сращена с дистальной $\frac{1}{2}$ внутритазовой длины *a. gluteasuperior* в 13,7 % случаев (4 препарата).

На левой половине таза у мужчин ВПВ закрывала медиальную стенку ВЯА в 34,5 % случаев (10 препаратов) и в 20,7 % случаев (6 препаратов) — латеральную. Необходимо подчеркнуть, что при таком варианте прилегание *v. iliacainterna* к передней и задней стенкам *a. gluteasuperior* отсутствовало.

Установлено, что ВПВ в 55,2 % случаев (16 препаратов) прикрывала ВЯА в полости таза в ее дистальной трети. Следует отметить, что закрытие *a. gluteasuperior v. iliacainterna* в проксимальной и средней третях нами не выявлено.

По нашим данным две ВПВ сразу располагались на левой половине таза у мужчин брахиморфного соматотипа в 20,7 % случаев (6 препаратов). Среди этих вариантов расположения *v. iliacainterna* отмечалось полное закрытие латеральной и медиальной стенок ВЯА в 6,9 % (2 препарата). Латеральная стенка *a. gluteasuperior* была сращена на

протяжении всей длины с расположенной латерально ВПВ в 3,5 % случаев (1 препарат).

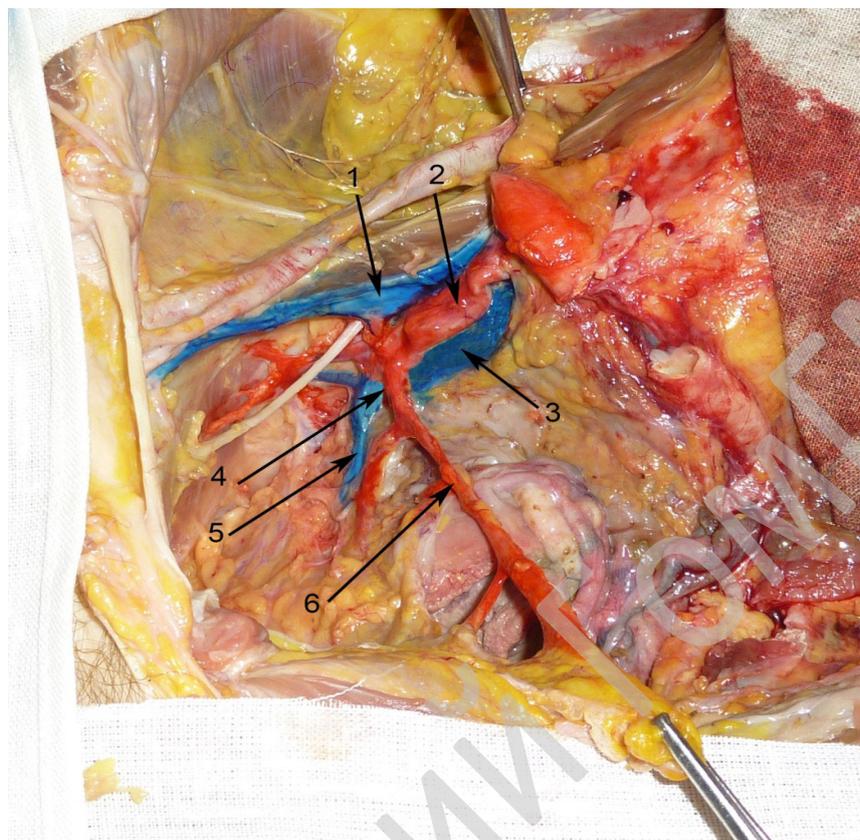


Рисунок 1. Артерии и вены правой половине полости таза 52-летнего мужчины: 1 — наружная подвздошная вена; 2 — внутренняя подвздошная артерия; 3 — медиальная внутренняя подвздошная вена; 4 — основание верхней ягодичной артерии; 5 — латеральная внутренняя подвздошная вена; 6 — пупочная артерия

Необходимо подчеркнуть, что медиальная *v. iliaca interna* срасталась с дистальной половиной медиальной стенки ВЯА в 6,9 % случаев (1 препарат). В этих вариантах расположения сосудов таза латеральная ВПВ не соприкасалась с *a. gluteasuperior*.

Следует отметить, что дистальные $\frac{3}{4}$ медиальной стенки ВЯА были закрыты одной из *v. iliaca interna* в 3,5 % случаев (1 препарат). При этом латеральная стенка *a. gluteasuperior* была полностью сращена со второй ВПВ.

Нами обнаружен вариант строения, при котором дистальная треть медиальной стенки ВЯА была закрыта медиальной ВПВ, что составляет 3,5 % (1 препарат). Латеральная *v. iliaca interna* в этом случае закрывала дистальные $\frac{3}{4}$ латеральной стенки *a. gluteasuperior*.

На левой стороне таза у этих мужчин среднее значение длины ВПВ составило 7,1 см при ДИ = (5,3; 8,0) см, а величина среднего диаметра — 1,5 см при ДИ = (1,1; 2,6) см.

На правой половине таза у женщин *v. iliaca interna* закрывала *a. gluteasuperior* полностью в 18,2 % случаев (2 препарата). При этом внутренняя подвздошная вена закрывала на $\frac{3}{4}$ ВЯА в 9,1 % (1 препарат). ВПВ прикрывала на $\frac{2}{3}$ *a. gluteasuperior* в 9,1 % случаев (1 препарат). *V. iliaca interna* закрывала на $\frac{1}{3}$ ВЯА в 9,1 % случаев (1 препарат). ВПВ прикрывала на $\frac{1}{2}$ *a. gluteasuperior* в 9,1 % случаев (1 препарат).

Нами выявлено, что справа у женщин *v. iliaca interna* закрывала медиальную стенку ВЯА в 36,4 % случаев (4 препарата) и в 18,2 % случаев (2 препарата) — латеральную. Следует отметить, что прикрытие ВПВ передней и задней стенок *a. gluteasuperior* нами не зафиксировано.

V. iliaca interna закрывала дистальную треть ВЯА в 54,5 % случаев (6 препаратов). Других вариантов прикрытия нами не выявлено.

Наличие двух ВПВ у женщин на правой половине таза нами зафиксировано в 18,2 %

случаев (2 препарата). Необходимо подчеркнуть, что среди этих случаев расположения *v. iliaca interna* в 9,1 % (1 препарат) отмечалось полное закрытие латеральной и медиальной стенок ВЯА. Дистальная $\frac{1}{3}$ длины латеральной стенки *a. gluteasuperior* была сращена с расположенной латерально ВПВ в 9,1 % случаев (1 препарат). При этом *v. iliaca interna* с медиальной локализацией закрывала дистальные $\frac{3}{4}$ длины медиальной стенки ВЯА.

На нашем материале у женщин с брахиморфным соматотипом среднее значение длины ВПВ на правой половине таза составляло 6,5 см при ДИ = (5,0; 7,7) см, а средняя величина диаметра — 1,4 см при ДИ = (1,0; 2,6) см.

Установлено, что полное закрытие *a. gluteasuperior* *v. iliaca interna* встречается в 9,1 % случаев (1 препарат) у женщин на левой половине таза. Среди данных препаратов ВПВ прикрывала на $\frac{3}{4}$ ВЯА в 18,2 % случаев (2 препарата). ВПВ закрывала на $\frac{2}{3}$ *a. gluteasuperior* в 9,1 % случаев (1 препарат). *V. iliaca interna* прикрывала на $\frac{1}{2}$ ВЯА в 9,1 % случаев (1 препарат). ВПВ закрывала на $\frac{1}{2}$ *a. gluteasuperior* в 9,1 % случаев (1 препарат).

Согласно результатам наших исследований, *v. iliaca interna* прикрывала медиальную и латеральную стенки ВЯА в 27,3 % случаев (по 3 препарата) у женщин слева. При этом закрытия ВПВ задней и передней стенок *a. gluteasuperior* нами не зафиксировано.

Прикрытие дистальной трети ВЯА *v. iliaca interna* обнаружено в 54,5 % случаев (6 препаратов). Установлено, что случаи закрытия средней и проксимальной трети *a. gluteasuperior* ВПВ отсутствовали.

По нашим данным две *v. iliaca interna* сразу располагались на левой половине таза у женщин брахиморфного соматотипа в 27,3 % случаев (3 препарата). Среди этих вариантов расположения ВПВ отмечалось полное закрытие латеральной и медиальной стенок ВЯА в 9,1 % (1 препарат). Латеральная стенка *a. gluteasuperior* была сращена на протяжении всей длины с расположенной латерально *v. iliaca interna* в 9,1 % случаев (1 препарат). Необходимо подчеркнуть, что медиальная ВПВ срасталась с дистальной $\frac{1}{3}$ медиальной стенки ВЯА в 9,1 % случаев (1 препарат). В этих вариантах расположения сосудов таза латеральная *v. iliaca interna* не соприкасалась с *a. gluteasuperior*.

На левой стороне таза у женщин средняя длина ВПВ равнялась 6,2 см при ДИ = (4,7; 6,8) см, а величина среднего диаметра

составила 1,3 см при ДИ = (1,0; 2,2) см. Значения средних диаметров *v. iliaca interna* у женщин и мужчин не разнятся на уровне статистически значимого различия, что было установлено на основании расчета критерия Стьюдента ($T = 21,0$; $p < 0,001$).

Установлено, что ВПВ S-образной формы у мужчин справа встречалась в 27,6 % случаев (8 препаратов). При таком расположении *v. iliaca interna* проходила первоначально медиально или латерально по отношению к ВПА, а затем переходила на уровне передней стенки ВЯА на противоположную сторону. Следует отметить, что проксимальная часть ВПВ располагалась латерально по отношению к ВПА в 17,2 % случаев (5 препаратов), а затем переходила на медиальную сторону этой артерии. При этом варианте хода вены дистальная часть передней стенки *a. gluteasuperior* была закрыта на $\frac{3}{4}$. Дистальная половина медиальной стенки ВЯА в этих случаях была сращена с дистальной частью ВПВ. Проксимальная часть *v. iliaca interna* располагалась в 10,3 % случаев (3 препарата) медиально по отношению к ВПА, после чего переходила на латеральную сторону этой артерии, при этом закрывая переднюю стенку на $\frac{3}{4}$ и дистальную $\frac{1}{2}$ латеральной стенки ВЯА.

По нашим данным ВПВ S-образной формы у мужчин слева встречалась в 24,1 % случаев (7 препаратов). При этом варианте локализации проксимальная часть *v. iliaca interna* находилась латерально от ВПА в 13,7 % случаев (4 препарата). Средняя треть ВПВ была сращена с дистальными $\frac{3}{4}$ длины ВЯА в этих случаях. При этом типе расположения вены ее дистальная часть закрывала дистальную половину длины медиальной стенки *a. gluteasuperior*. На нашем материале проксимальная часть ВПВ проходила медиально по отношению к ВПА в 10,3 % случаев (3 препарата). При этом средняя треть *v. iliaca interna* закрывала дистальные $\frac{3}{4}$ длины передней стенки ВЯА. Дистальная часть ВПВ в этих случаях срасталась с дистальной третью латеральной стенки *a. gluteasuperior*.

Необходимо подчеркнуть, что у мужчин брахиморфного типа телосложения в 13,7 % случаев (4 препарата) *v. iliaca interna* S-образной формы была обнаружена сразу на обеих половинах таза.

Установлено, что ВПВ S-образной формы у женщин справа встречалась в 27,3 % случаев (3 препарата). При таком расположении *v. iliaca interna* проходила первоначально медиально или латерально по отношению к

ВПА, а затем переходила на уровне передней стенки ВЯА на противоположную сторону. Следует отметить, что проксимальная часть ВПВ располагалась латерально по отношению к ВПА в 18,2 % случаев (2 препарата), а затем переходила на медиальную сторону этой артерии. При этом варианте хода вены дистальная часть передней стенки *a. gluteasuperior* была закрыта на $\frac{4}{5}$. Дистальная половина медиальной стенки ВЯА в этих случаях была сращена с дистальной частью ВПВ. Проксимальная часть *v. iliacainterna* располагалась в 9,1% случаев (1 препарат) медиально по отношению к ВПА, после чего переходила на латеральную сторону этой

артерии, при этом закрывая переднюю стенку на $\frac{1}{2}$ и дистальную $\frac{1}{3}$ латеральной стенки ВЯА.

По нашим данным ВПВ S-образной формы у женщин слева встречалась в 18,2 % случаев (2 препарата). При этом варианте локализации проксимальная часть ВПВ проходила медиально по отношению к ВПА во всех случаях. При этом средняя треть *v. iliacainterna* закрывала дистальные $\frac{3}{4}$ длины передней стенки ВЯА. Дистальная часть ВПВ в этих случаях срасталась с дистальной третью латеральной стенки *a. gluteasuperior* (рисунок 2).

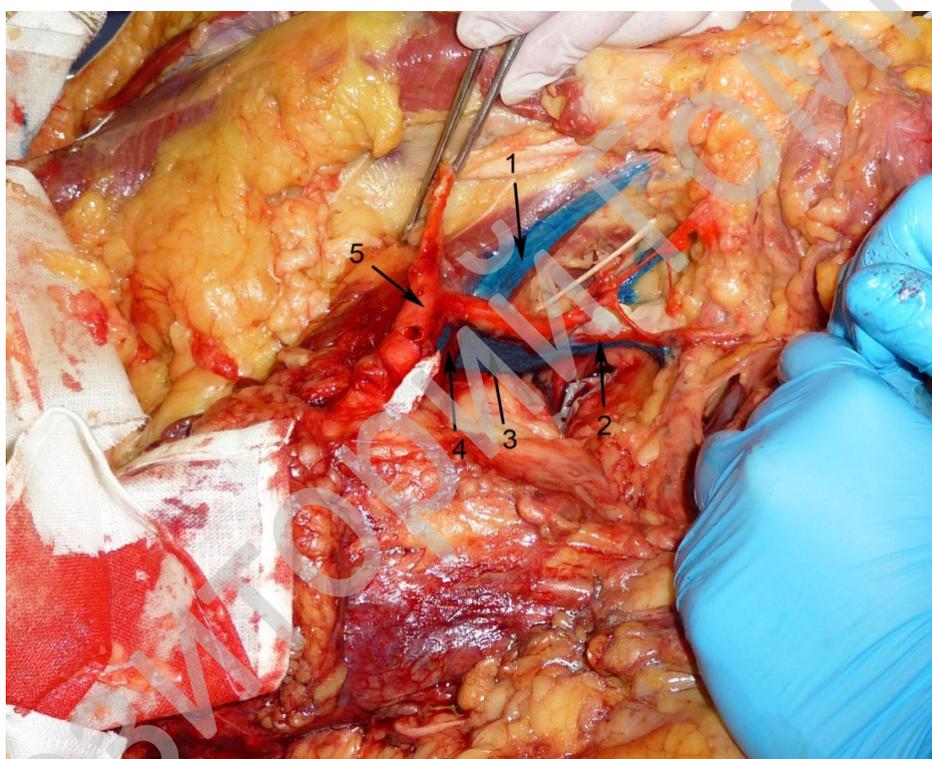


Рисунок 2. Артерии и вены левой половине полости таза 43-летней женщины: 1 — наружная подвздошная вена; 2 — мочепузырная вена; 3 — проксимальная часть внутренней подвздошной вены; 4 — верхняя ягодичная артерия; 5 — внутренняя подвздошная артерия

В результате нашего исследования к вариантам расположения *v. iliacainterna*, при котором возникает неоправданно высокий риск повреждения этой вены во время лигирования ВЯА, относятся: S-образные *v. iliacainterna*; ВПВ, закрывающие полностью, $\frac{2}{3}$ или $\frac{3}{4}$ длины *a. gluteasuperior*. У мужчин брахиморфного телосложения в 82,7 % случаев (24 препарата) на правой половине таза и в 68,9 % случаев (20 препаратов) — слева встречается один из вышеописанных типов синтопии ВЯА с *v. iliacainterna*, при которых

следует рекомендовать перевязывание ВПА в случае повреждения *a. gluteasuperior*.

Следует отметить, что закрытие $\frac{1}{2}$ и $\frac{1}{3}$ длины ВЯА ВПВ позволяет безопасно подойти к основанию *a. gluteasuperior* для ее перевязывания. По нашим данным, такие варианты встречаются в 4,8 раза реже, чем типы синтопии ВПВ и ВЯА с высокой степенью вероятности риска повреждения этой вены у мужчин справа, что составляет 17,2 % случаев (5 препаратов). На левой половине таза у мужчин эти варианты

пространственного расположения ВПВ и а. gluteasuperior встречаются в 2,2 раза реже, чем типы закрытия ВЯА v. iliacainterna с высокой вероятностью риска повреждения ВПВ, что составляет 31,03 % случаев (9 препаратов).

Варианты синтопии ВЯА с v. iliacainterna, при которых следует рекомендовать лигирование ВПА в случае повреждения а. gluteasuperior у женщин брахиморфного телосложения, встречаются в 81,8 % случаев (9 препаратов) справа и в 72,7 % случаев (8 препаратов) слева.

Необходимо подчеркнуть, что типы синтопии ВПВ и ВЯА с низкой степенью вероятности риска повреждения этой вены у женщин справа встречаются в 4,5 раза реже, чем типы синтопии с высокой степенью вероятности риска повреждения, что составляет 18,2 % случаев (2 препарата). На левой половине таза у женщин эти варианты пространственного расположения ВПВ и ВЯА встречаются в 2,7 раза реже, чем типы закрытия ВЯА ВПВ с высокой вероятностью риска повреждения v.

iliacainterna, что составляет 27,3 % случаев (3 препарата).

Заключение

1. Установлено, что у людей обоего пола варианты синтопии ВПВ и ВЯА, при которых существует высокий риск повреждения этой вены во время лигирования а. gluteasuperior, значительно превышают частоту встречаемости типов пространственного расположения этих артерии и вены с низким риском повреждения v. iliacainterna (приблизительно в 3 раза чаще).

2. Варианты пространственной локализации ВПВ и ВЯА, при которых рекомендуются перевязывания v. iliacainterna, чаще встречаются у мужчин и женщин брахиморфного соматотипа на правой половине полости таза.

3. Вне зависимости от пола частота вариантов пространственной локализации ВПВ и ВЯА, при которых относительно безопасно выполнение лигирования а. gluteasuperior, является приблизительно равной.

Список литературы

1. Кузьменко АВ, Шкварко МГ. Хирургическая анатомия внеорганных анастомозов маточной артерии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):117-121. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.117-121>
2. Кузьменко АВ, Шкварко МГ. Хирургическая анатомия внутритазовых анастомозов верхней ягодичной артерии. *Хирургия*. 2020;(11):74–78. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011174>
3. Кузьменко АВ. Хирургическая анатомия внеорганных анастомозов средней прямокишечной артерии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;(1):34–39.
4. Кузьменко АВ. Хирургическая анатомия внутритазовых анастомозов нижней ягодичной артерии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(2):74–79.
5. Кузьменко АВ. Вариантные особенности топографии основного сосудисто-нервного пучка области бедренного треугольника, значимые при катетеризации бедренной артерии. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2002;2(11):249–252.
6. Teli ChG, Kate NN, Kothandaraman U. Morphometry of the ilio-lumbar and the veins and their correlations with

the lumbosacral trunk and the obturator nerve. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(3):422–426. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4763.2789>

7. Kostov S, Kornovski Y, Slavchev S, Ivanova Y, Dzhenev D, Dimitrov N. Pelvic Lymphadenectomy in Gynecologic Oncology—Significance of Anatomical Variations. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):89–92. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010089>

8. Lopez AJ. Female Pelvic Vein Embolization: Techniques, and Outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(4):806–820. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1074-7>

9. Nayak SB, Padur AA, Kumar N, Reghunathan D. Terminal bifurcation and unusual communication of left testicular vein with the left suprarenal vein. *J Vasc Bras*. 2017;16(2):174–177. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.002017>

10. Esparaz AM, Pearl JA, Herts BR, LeBlanc J, Kapoor B. Iatrogenic Urinary Tract Injuries: Etiology, Diagnosis, and Management. *Semin Intervent Radiol*. 2015;32(2):195–208. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549378>

References

1. Kuzmenko AV, Shkvarko MG. Chirurgicalnaya anatomiya vneorgannich anastomosov matochnoi arterii. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2020;(7):117-121. (in Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.117-121>
2. Kuzmenko AV, Shkvarko MG. Chirurgicalnaya anatomiya vnuritrasovich anastomosov verkhnei yagodichnoi arterii. *Chirurgiya*. 2020;(11):74–78. (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011174>
3. Kuzmenko AV. Chirurgicalnaya anatomiya vneorgannich anastomosov srednei pryamocishechnoi arterii. *Health and Ecology Issues*. 2020;(1):34–39. (in Russ.)

4. Kuzmenko AV. Chirurgicalnaya anatomiya vnuritrasovich anastomosov nijnei yagodichnoi arterii. *Health and Ecology Issues*. 2019;(2):74–79. (in Russ.)

5. Kuzmenko AV. Variantnie osobennosti topographii osnovnogo sosydisto-nervnogo puchka oblasti bedrennogo treygolnika, znachimie pri kateterizacii bedrennoi arterii. *Archiv Klinicheskoi i Eksperimentalnoi Medicini*. 2002;2(11):249–252. (in Russ.)

6. Teli ChG, Kate NN, Kothandaraman U. Morphometry of the ilio-lumbar and the veins and their correlations with the lumbosacral trunk and the obturator nerve. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(3):422–426. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4763.2789>

7. Kostov S, Kornovski Y, Slavchev S, Ivanova Y, Dzhankov D, Dimitrov N. Pelvic Lymphadenectomy in Gynecologic Oncology – Significance of Anatomical Variations. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):89–92. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010089>

8. Lopez AJ. Female Pelvic Vein Embolization: Techniques, and Outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(4):806–820. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1074-7>

9. Nayak SB, Padur AA, Kumar N, Reghunathan D. Terminal bifurcation and unusual communication of left testicular vein with the left suprarenal vein. *J Vasc Bras*. 2017;16(2):174–177. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.002017>

10. Esparaz AM, Pearl JA, Herts BR, LeBlanc J, Kapoor B. Iatrogenic Urinary Tract Injuries: Etiology, Diagnosis, and Management. *Semin Intervent Radiol*. 2015;32(2):195–208. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549378>

Информация об авторах / Information About the Authors

Шкварко Михаил Григорьевич, к.м.н., доцент кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3264-2510>; e-mail: miskv@mail.ru

Радецкая Ксения Александровна, студент 5-го курса лечебного факультета, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7196-8412>; e-mail: senya.bruk.99@mail.ru

Смит Ольга, научный работник-цитогенетик, Квинсленд Фертилити Груп, г. Брисбенд, Австралия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6001-5031>; e-mail: secretariat@hgasa.org.au

Жданович Виталий Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-2803>; e-mail: zhdanovichvit@mail.ru

Малов Анатолий Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры нормальной анатомии человека, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-8152>

Michail G. Shkvarko, PhD (Med), Associate Professor at the Department of Human Anatomy with the courses of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3264-2510>; e-mail: miskv@mail.ru

Ksenia A. Radetskaya, a fifth year student of the Faculty of General Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7196-8412>; e-mail: senya.bruk.99@mail.ru

Olya Smith, scientist-cytogeneticist, Queensland Fertility Group, Brisbane, Australia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6001-5031>; e-mail: secretariat@hgasa.org.au

Vitaliy N. Zhdanovich, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy with the courses of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-2803>; e-mail: zhdanovichvit@mail.ru

Anatoliy E. Malov, PhD (Med), Associate Professor at the Department of Normal Human Anatomy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-8152>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шкварко Михаил Григорьевич
e-mail: miskv@mail.ru

Michail G. Shkvarko
e-mail: miskv@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 17.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021



Влияние пищевой добавки E407a на экспрессию E-кадгерина в тонком кишечнике крыс

© А. С. Ткаченко, Г. И. Губина-Вакулик,
А. В. Поликарпова, А. И. Онищенко

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности экспрессии эпителиального маркера E-кадгерина в эпителиальном слое и строме слизистой оболочки тонкого кишечника при употреблении пищевой добавки E407a.

Материалы и методы. Экспрессию E-кадгерина изучали иммуногистохимическим методом у 8 крыс популяции WAG, получавших ежедневно в течение 2 недель пищевую добавку E407a перорально в количестве 140 мг на кг веса, и 8 контрольных животных.

Результаты. Установлено, что употребление E407a приводит к снижению экспрессии E-кадгерина в эпителиоцитах ($0,037 \pm 0,004$ УЕОП против $0,129 \pm 0,021$ УЕОП у контроля, $p < 0,0001$) тонкого кишечника на фоне повышения количества кадгерин-положительных клеток в строме органа ($5,03 \pm 0,30$ клеток по сравнению с $2,55 \pm 0,20$ клеток в контрольной группе, $p < 0,0001$) на единицу площади (250×250 мкм).

Заключение. Пероральное употребление пищевой добавки E407a приводит к изменению особенностей экспрессии эпителиального маркера E-кадгерина, что может вносить вклад в нарушение эпителиального барьера кишечника.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, эпителиально-мезенхимальный переход.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования (Ткаченко А.С.), сбор материала и создание базы образцов (А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко), получение экспериментальных данных (Губина-Вакулик Г.И.), статистическая обработка данных (Ткаченко А.С.), редактирование (А.С. Ткаченко, Г.И. Губина-Вакулик, А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко), обсуждение данных (А.С. Ткаченко, Г.И. Губина-Вакулик, А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко), обзор публикаций по теме статьи (А.С. Ткаченко, Г.И. Губина-Вакулик, А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко), проверка критически важного содержания (Ткаченко А.С.), утверждение рукописи для публикации (А.С. Ткаченко, Г.И. Губина-Вакулик, А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование выполнено в рамках НИР Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина) «Биохимические механизмы индукции воспаления кишечника и средства его коррекции» (№ государственной регистрации 0120U102645).

Для цитирования: Ткаченко АС, Губина-Вакулик ГИ, Поликарпова АВ, Онищенко АИ. Влияние пищевой добавки E407a на экспрессию E-кадгерина в тонком кишечнике крыс. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):94–101. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-14>

Effect of the food additive E407a on E-cadherin expression in the small intestine

© Anton S. Tkachenko, Galina I. Gubina-Vakulyck,
Hanna V. Polikarpova, Anatolii I. Onishchenko

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

ABSTRACT

Objective: to assess the features of the expression of the epithelial marker E-cadherin in the epithelial layer and stroma of the small intestinal mucous membrane after the administration of the food additive E407a.

Materials and methods. E-cadherin expression was studied by the immunohistochemical method in 8 WAG rats receiving daily the food additive E407a orally for a period of 2 weeks in the amount of 140 mg per kg of body weight, and 8 control animals.

Results. It has been found that the administration of E407a leads to reduced E-cadherin expression in intestinal epithelial cells (0.037 ± 0.004 U versus 0.129 ± 0.021 U in the control group, $p < 0.0001$) related to

an increase in the number of E-cadherin-positive cells in the stroma of the organ (5.03 ± 0.30 cells compared to 2.55 ± 0.20 cells in the control group, $p < 0.0001$) per unit of area (250×250 micron).

Conclusion. Ingestion of the food additive E407a leads to a change in the expression patterns of the epithelial marker E-cadherin, which may contribute to the disruption of the intestinal epithelial barrier.

Key words: *chronic inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, epithelial-mesenchymal transition.*

Author contributions: research concept and design (Tkachenko AS), collecting material and creating a sample database (Polikarpova HV, Onishchenko AI), obtaining experimental data (Gubina-Vakulyck GI), statistical data processing (Tkachenko AS), editing (Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI), discussing data (Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI), reviewing publications on the topic of the article (Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI), checking critical content (Tkachenko AS), approving the manuscript for publication (Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI).

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was performed as a fragment of the research entitled "Biochemical Mechanisms for the Induction of Intestinal Inflammation and the Ways of its Correction (Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; state registration number 0120U102645).

For citation: Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI. Effect of the food additive E407a on E-cadherin expression in the small intestine. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):94–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-14>

Введение

В последние годы биомолекулы морских водорослей, в частности углеводы, активно применяются в пищевой и фармацевтической промышленности [1]. Наиболее распространенными и широко изученными коммерчески доступными веществами подобного рода являются каррагинаны, которые служат компонентами клеточных стенок красных морских водорослей. Каррагинаны — линейные, полианионные, сульфатированные галактаны, состоящие из повторяющихся дисахаридных фрагментов с чередующимися β -D-галактопиранозными и α -галактопиранозными или 3,6-ангидро- α -галактопиранозными циклами, соединенными гликозидными связями [2]. Таким образом, в структурном плане они напоминают гликозаминогликаны внеклеточного матрикса. Каррагинаны, полученные в первую очередь из водорослей *Eucheuma*, используются в качестве пищевых добавок в продуктах питания благодаря их гелеобразующим и гидроколлоидным свойствам [3]. В странах - членах Европейского союза каррагинаны зарегистрированы в качестве пищевых добавок E407 (очищенный каррагинан) и E407a (полуочищенный каррагинан). В связи с многочисленными сообщениями о небезопасности пищевых каррагинанов Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) запросило технические и токсикологические данные по каррагинану (E407), который используется в пищевых продуктах для всех групп населения, включая младен-

цев в возрасте до 16 недель (EFSA-Q-number: EFSA-Q-2018-00771). В частности, показана роль каррагинанов в развитии хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК), а именно болезни Крона (БК) и неспецифического язвенного колита (НЯК) [4, 5]. ХВЗК — мультифакториальная патология, которая развивается на фоне генетической предрасположенности при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды (в том числе и характера питания) и характеризуется неадекватным ответом иммунной системы на микрофлору желудочно-кишечного тракта с развитием хронического воспаления. Этиопатогенез ХВЗК сложен и многогранен. Однако в контексте данной статьи необходимо отметить, что развитие заболевания сопровождается повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника, что усугубляет течение воспалительного процесса. Следует обратить внимание на тот факт, что эпителиальный белок E-кадгерин имеет первостепенное значение для поддержания целостности эпителия слизистой оболочки кишечника, и следовательно, выполняет барьерную функцию, предотвращая попадание представителей микрофлоры кишечника в более глубокие субэпителиальные слои [6]. E-кадгерин представляет собой белок с молекулярной массой около 120 кДа и является одной из ключевых молекул клеточной адгезии, опосредующих межклеточные взаимодействия эпителиальных клеток [7]. Таким образом, нарушения экспрессии E-кадгерина в кишечнике, которые наблю-

даются при воспалительных процессах, могут приводить к повреждению эпителиального барьера с вовлечением микрофлоры кишечника, что может усугубить течение воспаления. В частности, БК и НЯК сопровождаются изменениями паттерна экспрессии Е-кадгерина в тканях кишечника, а именно снижением содержания данной молекулы адгезии в клетках эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника [6, 8]. Таким образом, можно предположить, что вклад каррагинана в этиологию ХВЗК может быть опосредован и влиянием данной пищевой добавки на экспрессию протекторного белка Е-кадгерина.

Цель исследования

Провести качественную и количественную оценку экспрессии эпителиального маркера Е-кадгерина в эпителиальном слое и собственной пластинке слизистой оболочки тонкого кишечника на фоне перорального употребления пищевой добавки Е407а (получищенный каррагинан).

Материалы и методы

Для проведения эксперимента были отобраны 16 половозрелых крыс популяции WAG весом 160–190 г, которые были случайным образом разделены на две равные группы по 8 животных в каждой. Получищенный каррагинан в дозировке 140 мг на кг веса вводился животным опытной группы перорально в течение 2 недель в виде раствора в питьевой воде. Крысы из контрольной группы получали эквивалентное количество питьевой воды, которая не содержала указанную пищевую добавку. Акклиматизация крыс проходила в виварии и началась за 2 недели до начала эксперимента. При этом животные содержались по 4 особи в клетке при температуре 24 ± 2 °С и относительной влажности воздуха 50–60 %.

Исследование одобрено на заседании Комиссии по биоэтике Харьковского национального медицинского университета. Работа выполнялась в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях» (ETS 123).

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием ткани тонкого кишечника животных опытной и контрольной групп. После извлечения и перфузии физиологическим раствором фрагменты тонкого кишечника фиксировались в 10 % нейтральном формалине и заливались в па-

рафин. Полученные срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались с использованием антител к Е-кадгерину в соответствии со стандартным протоколом [9]. Систему детекции «UltraVision Quanto HRP DAB» (Thermo Fisher Scientific, США) использовали с целью визуализации. Коричневое окрашивание считалось положительным.

Уровень экспрессии Е-кадгерина количественно оценивали морфометрическим методом и выражали в условных единицах оптической плотности (УЕОП). Числовые значения яркости фона делили на яркость визуализированных скоплений Е-кадгерина в эпителиальных клетках. Затем брали десятичный логарифм от полученного соотношения. В каждом микропрепарате проводился подсчет в пяти различных полях зрения.

Количество Е-кадгерин-положительных клеток в строме оценивалось на единицу площади (250×250 мкм). В каждом препарате анализ количества клеток, экспрессирующих Е-кадгерин, в собственной пластинке тонкого кишечника проводился в пяти полях зрения ($\times 400$). Для оценки разницы между абсолютными и относительными значениями количества Е-кадгерин-содержащих клеток в группах сравнивались показатели общего количества экспрессирующих клеток, а также соотношение между Е-кадгерин-положительными и Е-кадгерин-отрицательными клетками [10]. Более того, общий процент Е-кадгерин-положительных клеток оценивался по шкале от 0 до 5 баллов в зависимости от количества клеток на участок площадью 1 mm^2 . Балл от 0 до 5 присваивался при наличии, соответственно, 0–2, 3–5, 6–8, 9–11, 12–14, 15 и более окрашенных клеток. В каждом микропрепарате оценивали 5 полей зрения [11].

При разработке дизайна эксперимента рассчитывалась мощность выборки для обеспечения возможности корректно сравнивать результаты в двух группах животных. Расчет осуществлялся с помощью программы «G*Power 3». Планируемая мощность исследования равнялась 0,8, а ошибка I рода — 5 %.

Статистическую обработку полученных результатов морфометрического исследования проводили с помощью программы «Graph Pad Prism 5.0» (США). Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Холмогорова-Смирнова и Шапиро — Уилка. Использовали параметрический критерий Стьюдента при количественной оценке разницы экспрессии Е-кадгерина между двумя независимыми группами. Данные представлены в виде сред-

него значения и значения среднеквадратического отклонения. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обнаружено, что в эпителиальном слое слизистой оболочки тонкого кишечника контрольных образцов Е-кадгерин экспрессируется равномерно по цитоплазме. В то же время в опытной группе даже визуально можно отметить существенное снижение экспрессии Е-кадгерина в цитоплазме эпителиоцитов. Имеются очаги практически с отсутствием экспрессии Е-кадгерина. Количественный анализ экспрессии Е-кадгерина в эпителиоцитах тонкого кишечника показал, что употребление пищевой добавки Е407а

приводит к снижению уровня экспрессии данного маркера у животных опытной группы по сравнению с контролем (риснок 1). В неизменном эпителиальном слое слизистой оболочки тонкого кишечника животных контрольной группы показатель оптической плотности составил $0,129 \pm 0,021$ УЕОП и $0,037 \pm 0,004$ УЕОП — у животных, которые употребляли полуочищенный каррагинан в течение 2 недель (рисунк 2). Разница была статистически значимой ($p < 0,0001$). Подобные изменения значений оптической плотности указывают на снижение экспрессии Е-кадгерина в эпителиоцитах тонкого кишечника при пероральном приеме пищевой добавки Е407а.

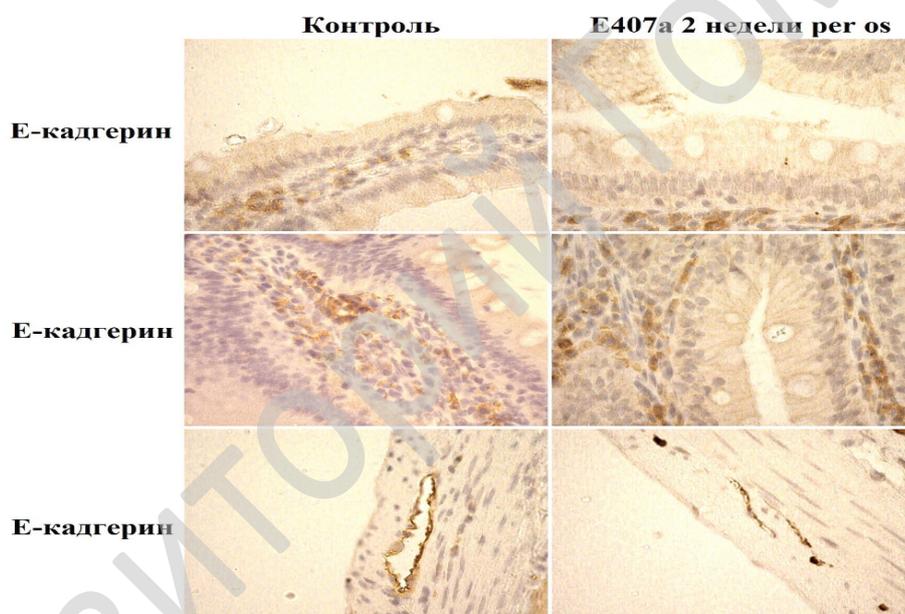


Рисунок 1. Иммуногистохимическое исследование. Маркер Е-кадгерин ($\times 400$). Пищевая добавка Е407а. Снижение интенсивности экспрессии маркера в клетках эпителиального слоя и эндотелия сосудов при увеличении клеток, экспрессирующих Е-кадгерин, в строме тонкого кишечника

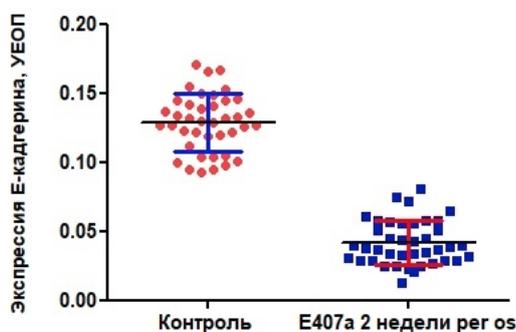


Рисунок 2. Сравнительный анализ интенсивности экспрессии Е-кадгерина в эпителиоцитах (УЕОП). Пероральное употребление полуочищенного каррагинана. Снижение экспрессии эпителиального маркера Е-кадгерина по сравнению с контролем

При анализе экспрессии Е-кадгерина в собственной пластинке слизистой оболочки тонкого кишечника установлено, что у животных опытной группы наблюдалось статистически значимое ($p < 0,0001$) повышение абсолютного количества Е-кадгерин-положительных клеток в строме ($5,03 \pm 0,30$ клеток) на площади 250×250 мкм по сравнению с контрольной группой ($2,55 \pm 0,20$ клеток) (рисунок 3). Числовые значения баллов по шкале иммуногистохимического скоринга, характеризующие экспрессию Е-кадгерина в строме слизистой оболочки тонкого кишечника, также было выше у особей, употреблявших пищевую добавку Е407а ($1,38 \pm 0,11$ УОЕП против $0,45 \pm 0,08$ УОЕП контроля, $p < 0,0001$) (рисунок 3). Однако не было обнаружено статистически значимых различий ($p = 0,92$) в числовых значениях соотношения Е-кадгерин-положительных клеток к Е-кадгерин-отрицательным клеткам. Данный показатель составил $0,67 \pm 0,05$ УОЕП у животных опытной группы на фоне $0,68 \pm 0,07$ УОЕП — у контрольной группы (рисунок 3), что может быть обусловлено наличием инфильтрации стромы, и соответственно, увеличением количества Е-кадгерин-отрицательных клеток.

Особое значение имеет выраженность иммуногистохимической реакции на Е-кадгерин в эндотелии мелких сосудов в стенке тонкого кишечника. В опытной группе часто обнаруживаются капилляры, венулы с пониженной экспрессией белка в слое эндотелия, что может указывать на повышенную проницаемость сосудов микроциркуляторного русла.

Обнаруженные особенности локализации экспрессии Е-кадгерина в эпителиальном слое могут быть обусловлены как их цилиндрической формой с очень малым диаметром основания (эпителиоциты очень узкие), так и большой подвижностью эпителия в кишечнике, ведь молодые эпителиоциты со дна желез мигрируют по поверхности базальной мембраны на вершину ворсинки, при этом созревая и функционируя, используя свой внутриклеточный потенциал, то есть постоянно мигрирующие клетки не могут быть «жестко» соединены.

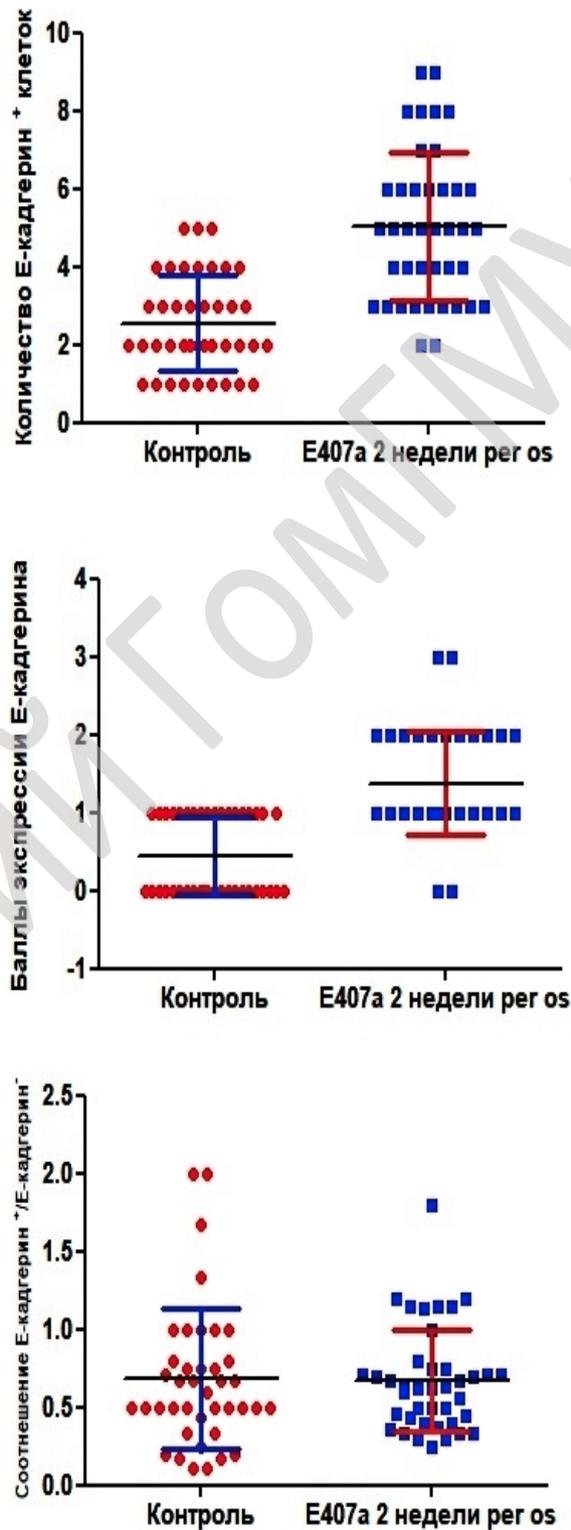


Рисунок 3. Сравнительный анализ экспрессии Е-кадгерина в клетках собственной пластинки слизистой оболочки. Пищевая добавка Е407а. Увеличение количества клеток, экспрессирующих Е-кадгерин, в строме органа в сравнении с контролем.

Полученные результаты подтверждают, что в первую очередь E-кадгерин экспрессируется в эпителиальном слое кишечника. Однако количественный анализ его экспрессии выявил снижение экспрессии E-кадгерина в эпителии на фоне увеличения количества E-кадгерин-положительных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки тонкого кишечника в ответ на употребление пищевой добавки E407a. Следует отметить, что отсутствие отличий значений соотношения E-кадгерин-положительных клеток к E-кадгерин-отрицательным клеткам в строме между опытной и контрольной группами при увеличении абсолютного числа клеток, экспрессирующих кадгерин, на фоне приема животными каррагинана указывает на инфильтрацию стромы другими клетками, которые не содержат E-кадгерина. В частности, это могут быть лейкоциты. Данный вывод подтверждается экспериментальными данными о наличии лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации в тонком кишечнике при употреблении каррагинана [13]. Кроме того, мы полагаем, что изменения в экспрессии E-кадгерина, которые мы обнаружили в данном исследовании, могут быть обусловлены активацией процессов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), которая характерна для воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта. ЭМП представляет собой процесс, характеризующийся потерей эпителиальными клетками эпителиальных маркеров (в частности, E-кадгерина) на фоне приобретения мезенхимального фенотипа (экспрессия виментина, фасцина и других мезенхимальных маркеров) [14]. При этом клетки становятся мобильными, мигрируют в более глубокие слои (например, в собственную пластинку) и вносят вклад в синтез

компонентов межклеточного матрикса, что в дальнейшем способствует развитию фиброза. В одной из работ показано, что E407a приводит к гиперэкспрессии мезенхимального маркера фасцина в тонком кишечнике у животных [15], что в сочетании со снижением экспрессии E-кадгерина в эпителиальном слое указывает на активацию процессов ЭМП. Следует отметить, что E-кадгерин является каноническим эпителиальным маркером, который не экспрессируется в клетках мезенхимального происхождения [8]. Следовательно, экспрессия E-кадгерина не наблюдается в фибробластоподобных клетках, которые являются продуктами ЭМП. Тем не менее, когда клетки теряют свой эпителиальный фенотип и приобретают новый мезенхимальный фенотип во время ЭМП, они могут находиться в промежуточном состоянии и одновременно экспрессировать как эпителиальные, так и мезенхимальные маркеры [12]. Можно предположить, что увеличение количества клеток, экспрессирующих E-кадгерин, обнаруженное в собственной пластинке тонкого кишечника на фоне употребления каррагинана, можно частично объяснить этим феноменом.

Заключение

Таким образом, пероральное употребление пищевой добавки E407a приводит к перераспределению E-кадгерина в слизистой оболочке тонкого кишечника с уменьшением экспрессии в эпителиальных клетках и увеличением экспрессии в строме. Подобные изменения могут вносить вклад в нарушения эпителиального барьера кишечника.

Список литературы

1. Kang HK, Seo CH, Park Y. The effects of marine carbohydrates and glycosylated compounds on human health. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6018-6056. <https://doi.org/10.3390/ijms16036018>
2. Wang W, Wang SX, Guan HS. The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. *Mar Drugs.* 2012;10(12):2795-2816. <https://doi.org/10.3390/md10122795>
3. Saha D., Bhattacharya S. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: A critical review. *J. Food Sci. Technol.* 2010;47:587-597. <https://doi.org/10.1007/s13197-010-0162-6>
4. Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, Halline AG, Goldstein JL, Hanauer SB, Tobacman JK. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutr Healthy Aging.* 2017;4(2):181-192. <https://doi.org/10.3233/NHA-170023>
5. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Front Pediatr.* 2017;5:96. [published 2017 May 1]. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00096>
6. Daulagala AC, Bridges MC, Kourtidis A. E-cadherin beyond structure: a signaling hub in colon homeostasis and disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2756. <https://doi.org/10.3390/ijms20112756>
7. Loh CY, Chai JY, Tang TF, Wong WF, Sethi G, Shanmugam MK, et al. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells.* 2019;8(10):1118. <https://doi.org/10.3390/cells8101118>
8. Schnoor M. E-cadherin Is Important for the maintenance of intestinal epithelial homeostasis under basal and inflammatory conditions. *Dig Dis Sci.* 2015;60(4):816-818. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3622-z>

9. Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Lyndina Y, Panasovska K. Histological and immunohistochemical features of medullary breast cancer. *Folia Med Cracov.* 2015;55(2):41–48.
10. Eiró N, Pidal I, Fernandez-Garcia B, Junquera S, Lamelas ML, del Casar JM, et al. Impact of CD68/(CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer. *PLoS One.* 2012;7(12):e52796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052796>
11. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, Chebil G, Patschan O, Gudjonsson S, et al. Infiltration of CD3⁺ and CD68⁺ cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors. *Urol Oncol.* 2014;32 (6):791–797. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.02.007>
12. Chen S, Chen X, Li W, Shan T, Lin WR, Ma J et al. Conversion of epithelial-to-mesenchymal transition to mesenchymal-to-epithelial transition is mediated by oxygen concentration in pancreatic cancer cells. *Oncol*

- Let.* 2018;15(5):7144–7152. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8219>
13. Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Klochkov VK, Kavok NS, Onishchenko AI, Gorbach TV, Nakonechna OA. Experimental evaluation of the impact of gadolinium orthovanadate GdVO₄:Eu³⁺ nanoparticles on the carrageenan-induced intestinal inflammation. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2020;63(1):18–24 <https://doi.org/10.14712/18059694.2020.11>
14. Yang J, Antin P, Bex G, Blanpain C, Brabletz T, Bronner M. et al., EMT International Association (TEMTIA). Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(6):341–352. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0237-9>
15. Tkachenko AS. Features of fascin expression in the small intestine of rats exposed to processed Eucheuma seaweed. *J Clin Med Kaz.* 2019;4(54):40–44. <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00723>

References

1. Kang HK, Seo CH, Park Y. The effects of marine carbohydrates and glycosylated compounds on human health. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6018–6056. <https://doi.org/10.3390/ijms16036018>
2. Wang W, Wang SX, Guan HS. The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. *Mar Drugs.* 2012;10(12):2795–2816. <https://doi.org/10.3390/md10122795>
3. Saha D., Bhattacharya S. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: A critical review. *J. Food Sci. Technol.* 2010;47:587–597. <https://doi.org/10.1007/s13197-010-0162-6>
4. Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, Halline AG, Goldstein JL, Hanauer SB, Tobacman JK. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutr Healthy Aging.* 2017;4(2):181–192. <https://doi.org/10.3233/NHA-170023>
5. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Front Pediatr.* 2017;5:96. [published 2017 May 1]. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00096>
6. Daulagala AC, Bridges MC, Kourtidis A. E-cadherin beyond structure: a signaling hub in colon homeostasis and disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2756. <https://doi.org/10.3390/ijms20112756>
7. Loh CY, Chai JY, Tang TF, Wong WF, Sethi G, Shanmugam MK, et al. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells.* 2019;8(10):1118. <https://doi.org/10.3390/cells8101118>
8. Schnoor M. E-cadherin Is Important for the maintenance of intestinal epithelial homeostasis under basal and inflammatory conditions. *Dig Dis Sci.* 2015;60(4):816–818. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3622-z>
9. Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Lyndina Y, Panasovska K. Histological and immunohistochemical

- features of medullary breast cancer. *Folia Med Cracov.* 2015;55(2):41–48.
10. Eiró N, Pidal I, Fernandez-Garcia B, Junquera S, Lamelas ML, del Casar JM, et al. Impact of CD68/(CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer. *PLoS One.* 2012;7(12):e52796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052796>
11. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, Chebil G, Patschan O, Gudjonsson S, et al. Infiltration of CD3⁺ and CD68⁺ cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors. *Urol Oncol.* 2014;32 (6):791–797. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.02.007>
12. Chen S, Chen X, Li W, Shan T, Lin WR, Ma J et al. Conversion of epithelial-to-mesenchymal transition to mesenchymal-to-epithelial transition is mediated by oxygen concentration in pancreatic cancer cells. *Oncol Lett.* 2018;15(5):7144–7152. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8219>
13. Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Klochkov VK, Kavok NS, Onishchenko AI, Gorbach TV, Nakonechna OA. Experimental evaluation of the impact of gadolinium orthovanadate GdVO₄:Eu³⁺ nanoparticles on the carrageenan-induced intestinal inflammation. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2020;63(1):18–24 <https://doi.org/10.14712/18059694.2020.11>
14. Yang J, Antin P, Bex G, Blanpain C, Brabletz T, Bronner M. et al., EMT International Association (TEMTIA). Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(6):341–352. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0237-9>
15. Tkachenko AS. Features of fascin expression in the small intestine of rats exposed to processed Eucheuma seaweed. *J Clin Med Kaz.* 2019;4(54):40–44. <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00723>

Информация об авторах / Information About the Authors

Ткаченко Антон Сергеевич, к.м.н., доцент, директор НИИ экспериментальной и клинической медицины, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1029-1636>; e-mail: antontkachenko555@gmail.com

Anton S. Tkachenko, PhD (Med), Associate Professor, Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1029-1636>; e-mail: antontkachenko555@gmail.com

Губина-Вакулик Галина Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1207-2688>; e-mail: vgipatology@gmail.com

Поликарпова Анна Валериевна, к.б.н., доцент кафедры биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-9285>; e-mail: h.polikarpova@yahoo.com

Онищенко Анатолий Игоревич, к.м.н., заместитель директора НИИ экспериментальной и клинической медицины, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2122-2361>; e-mail: onishchenkoai@ukr.net

Galina I. Gubina-Vakulyck, DMedSc, Professor, Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1207-2688>; e-mail: vgipatology@gmail.com

Hanna V. Polikarpova, PhD (Biol), Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-9285>; e-mail: h.polikarpova@yahoo.com

Anatolii I. Onishchenko, PhD (Med), Deputy Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2122-2361>; e-mail: onishchenkoai@ukr.net

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ткаченко Антон Сергеевич
e-mail: antontkachenko555@gmail.com

Anton S. Tkachenko
e-mail: antontkachenko555@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 10.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021



Корреляция магнитно-резонансно- томографического измеряемого коэффициента диффузии с показателем клеточности в гистологическом материале при различных морфологических вариантах лимфом

© С. А. Хоружик¹, О. Р. Анискевич², Э. А. Жаврид¹

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова,
г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить корреляцию значений магнитно-резонансно-томографического (МРТ) измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) с показателем клеточности в гистологическом материале и установить связь между клеточной структурой и прогностическими свойствами МРТ с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) при различных морфологических вариантах лимфом.

Материалы и методы. 101 пациенту с морфологически верифицированной лимфомой (лимфома Ходжкина (ЛХ) — 52 пациента, неходжкинские лимфомы (НХЛ) — 49) выполнили МРТ-ДВИ всего тела до начала лечения и измерили ИКД в целевом поражении. Провели эксцизионную биопсию поражения из этой же анатомической зоны и определили клеточность в гистологическом материале.

Результаты. При ЛХ, агрессивных НХЛ и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) ИКД статистически значимо выше, а клеточность ниже, чем при индолентных и из клеток мантийной зоны НХЛ. Установлена обратная корреляция значений ИКД и клеточности при агрессивных НХЛ ($\rho = -0,47$, $p = 0,005$) и ДВКЛ ($\rho = -0,48$, $p = 0,006$).

Заключение. Значения ИКД зависят от клеточной структуры лимфом. Сопоставление ИКД и клеточности различных морфологических вариантов лимфом позволяет объяснить прогностические свойства ИКД.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенное исследование, измеряемый коэффициент диффузии, клеточность, прогнозирование.

Вклад авторов: Хоружик С.А.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, работа с научной литературой; Анискевич О.Р.: сбор и обработка материала, редактирование, работа с научной литературой; Жаврид Э.А.: сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» (задание 02.09).

Для цитирования: Хоружик СА, Анискевич ОР, Жаврид ЭА. Корреляция магнитно-резонансно-томографического измеряемого коэффициента диффузии с показателем клеточности в гистологическом материале при различных морфологических вариантах лимфом. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):102–112. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-15>

Correlation of the magnetic resonance imaging apparent diffusion coefficient with the count of cellularity in histological material in different morphological types of lymphomas

© Siarhei A. Kharuzhyk¹, Oleg R. Aniskevich², Edward A. Zhavid¹

¹N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the correlation between the values of the magnetic resonance imaging (MRI) apparent diffusion coefficient (ADC) and the count of cellularity in histological material and to establish a relationship

between the cellular structure and the prognostic properties of MRI with diffusion-weighted imaging (MRI-DWI) in various morphological types of lymphomas.

Materials and methods. 101 patients with morphologically verified lymphoma (Hodgkin lymphoma (HL) — 52 patients, non-Hodgkin lymphomas (NHL) — 49) underwent whole body MRI-DWI before treatment and ADC measurement in the target lesion. An excisional biopsy of the lesion was performed from the same anatomical area and the count of cellularity in the histological material was determined.

Results. In HL, aggressive NHL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), ADC is statistically significantly higher, and cellularity is lower than in indolent NHL and cells of the mantle zone of NHL. We have found an inverse correlation between the values of ADC and cellularity in aggressive NHL ($\rho = -0.47$, $p = 0.005$) and DLBCL ($\rho = -0.48$, $p = 0.006$).

Conclusion. ADC values depend on the cellular structure of the lymphomas. The correlation of ADC and cellularity values of various morphological types of lymphomas allows explaining the prognostic properties of ADC.

Key words: *Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient, cellularity, prediction.*

Author contributions: Kharuzhyk S.A.: concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, text writing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, work with scientific literature; Aniskevich O.R.: collection and processing of material, editing, work with scientific literature; Zhavrid E.A.: collection and processing of material, editing, approval of the final version of the article.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: State research program “New Methods of Medical Care” (task 02.09)

For citation: Kharuzhyk SA, Aniskevich OR, Zhavrid EA. Correlation of the magnetic resonance imaging apparent diffusion coefficient with the count of cellularity in the histological material in different morphological types of lymphomas. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):102–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-15>

Введение

Лимфомы — группа злокачественных опухолей лимфатической системы, характеризующаяся поражением лимфатических узлов (ЛУ) и экстралимфатических органов. Магнитно-резонансную томографию с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) всего тела используют для стадирования, прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфом [1–4]. Основными преимуществами МРТ-ДВИ перед другими методами медицинской визуализации являются высокая контрастная разрешающая способность, отсутствие ионизирующего излучения, необходимости внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов. Не требуется специальной подготовки пациента, кроме обычных мер безопасности при выполнении любого МРТ-исследования.

ДВИ — значимая часть практически любого современного МРТ-исследования. При ДВИ применяют специальную импульсную последовательность, которая позволяет оценить подвижность молекул воды в жидкостях и тканях визуально по интенсивности сигнала и количественно с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Повышение сигнала на ДВИ-изображениях с высоким

фактором диффузии и снижение сигнала на картах ИКД указывает на ограничение (снижение) МР-диффузии. Снижение МР-диффузии в злокачественных опухолях обусловлено более высокой плотностью расположения клеток, большим ядерно-цитоплазматическим отношением, особенностями тканевой структуры опухоли, что ограничивает подвижность молекул воды [5].

Значение ИКД поражений при лимфоме ниже, чем в нормальных ЛУ [6], при доброкачественной лимфаденопатии [7], саркоидозе [8, 9], плоскоклеточном раке [10]. Данные отличия связывают с более высокой клеточностью лимфом по сравнению с нормальными тканями, доброкачественными и многими злокачественными опухолями. Вместе с тем лимфомы являются неоднородной группой злокачественных опухолей, включающей лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), а среди НХЛ выделяют более 40 морфологических вариантов, которые разделяют на агрессивные и индолентные [11]. К наиболее частым агрессивным НХЛ относят диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную G3, некоторые Т-клеточные, к индолентным — фолликулярную G1-2, мелкоклеточную лимфоцитарную, маргинальной зоны, лимфоцитарную, грибовидный микоз. Лим-

фому из клеток мантийной зоны относят к агрессивным НХЛ, но у части пациентов она имеет индолентное течение [12].

В научной литературе имеются единичные публикации, в которых представлены данные об изучении корреляции значений ИКД с показателями клеточности при некоторых морфологических вариантах НХЛ. В качестве показателя клеточности используют подсчет количества ядер на единицу площади гистологического препарата. Согласно данным одних авторов, корреляция ИКД и клеточности при НХЛ отсутствует [13], другие авторы указывают на высокую обратную корреляцию [14]. Нами не найдено публикаций по корреляции ИКД и клеточности при ЛХ и НХЛ из клеток мантийной зоны.

Ранее нами установлены прогностические свойства МРТ-ДВИ при лимфомах. Более низкий ИКД поражений до начала лечения при агрессивных НХЛ прогнозирует полную регрессию опухолей после завершения химиотерапии [3]. В то же время при ЛХ значения ИКД до начала лечения степень регрессии опухолей не прогнозируют [2]. Мы предполагаем, что анализ клеточной структуры лимфом позволит лучше понять и объяснить прогностические свойства МРТ-ДВИ с количественной оценкой ИКД.

Цель исследования

Оценить корреляцию значений магнитно-резонансно-томографического измеряемого коэффициента диффузии с показателем клеточности в гистологическом материале и установить связь между клеточной структурой и прогностическими свойствами МРТ-ДВИ при различных морфологических вариантах лимфом.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены пациенты с морфологически верифицированной лимфомой, которые проходили обследование и лечение в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в 2013–2019 гг. Всем пациентам до начала лечения выполнили МРТ-ДВИ всего тела. Сканирование проводили на томографе Optima 450w (Дженерал Электрик, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием встроенной катушки для тела. Уровень сканирования — от основания черепа до средней трети бедер. Получали T1-взвешенные изображения (ВИ) и

T2-ВИ с подавлением сигнала от жира (STIR) в коронарной плоскости с толщиной среза 7 мм, ДВИ-изображения с факторами диффузии b 0 и 800 с/мм² и T2-ВИ в трансверсальной плоскости с толщиной среза 5 мм. Более подробно методика сканирования описана в наших предыдущих публикациях [1–4]. После анализа изображений всего тела рентгенолог выбирал у каждого пациента одно целевое поражение, на уровне которого проводили дополнительное ДВИ-сканирование с использованием 8-канальной поверхностной катушки для тела. В качестве целевого поражения выбирали наибольший по размеру ЛУ или экстралимфатическое поражение размером более 1 см по короткой оси, с визуальной наименьшей интенсивностью сигнала на карте ИКД, не являющееся кистозным или некротическим. Для определения ИКД наносили контур целевого поражения на изображении ДВИ b 800 с/мм², стараясь включить всю площадь поражения на срезе, не включая границы, участки некроза и избегая артефактов. При необходимости, чтобы устранить влияние двигательных артефактов, контур корректировали на изображении ДВИ b 0 с/мм², после чего он автоматически переносился на карту ИКД. Записывали среднее значение ИКД в выделенной зоне интереса. Если позволял размер поражения, данную процедуру повторяли на трех срезах и вычисляли среднее значение ИКД целевого поражения.

Всем пациентам до начала лечения выполнили эксцизионную биопсию для морфологической верификации диагноза лимфомы. Для этого обычно выбирали доступный биопсии поверхностно расположенный ЛУ. В случае его отсутствия объектом биопсии могли быть ЛУ переднего средостения (выполняли видеоассистированную медиастиноскопию), брюшной полости (выполняли лапароскопию) или экстралимфатические поражения. С помощью микроскопа ZeissAxio Imager.M2 и цифровой камеры AxioCamMRc5 получали цифровые изображения микропрепарата (окраска гематоксилином-эозином, объектив $\times 20$). Для этого патоморфолог выбирал три репрезентативных поля зрения, отражающих типичную для данного препарата структуру опухолевой ткани. Изображения микропрепаратов сохраняли в формате tif. Размер изображений составлял 439 \times 329 мкм, размер пикселя — 0,17 \times 0,17 мкм. С помощью программы CellDataMiner раз-

работки кафедры системного анализа и компьютерного моделирования Белорусского государственного университета [15] проводили автоматическую сегментацию и подсчет количества ядер на полученных изображениях. Вычисляли среднее значение количества ядер на трех изображениях (показатель клеточности лимфомы).

У пациентов, у которых биопсия выполнена в той же анатомической области, в которой находилось целевое поражение при МРТ-ДВИ, определили коэффициент корреляции ИКД и клеточности в гистологическом материале.

Для проверки нормальности распределения количественных показателей (ИКД, клеточность) использовали тест Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных показателей в независимых группах применяли критерий Манн — Уитни, для выявления корреляции количественных показателей — коэффициент корреляции Спирмена — ρ . Значение ρ 0,2–0,4 означало слабую корреляцию, 0,4–0,7 — умеренную, 0,7–0,9 — сильную. Количественные показатели представляли в формате среднее значение \pm стандартное отклонение. Статистическую обработку данных проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Excel, 2007 и пакета статистических программ SPSS 20.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

МРТ-ДВИ всего тела до начала лечения выполнена 224 пациентам с морфологически верифицированной лимфомой. Шесть пациентов исключены из анализа: у 2 сканирование целевых поражений с использованием поверхностной катушки не проведено по техническим причинам, у 3 на ДВИ-изображениях присутствовали артефакты, у 1 не уточнен морфологический вариант НХЛ. Из остальных 218 пациентов у 109 — подвергнутое биопсии и целевое поражение находилось в разных анатомических зонах, патоморфологические препараты 8 пациентов отсутствовали в архиве — пациенты исключены из анализа. Таким образом, в исследуемую группу был включен 101 пациент. У них измерены значения ИКД целевых поражений, получены цифровые изображения микропрепаратов эксцизионной биопсии поражений из этой же анатомической зоны, определен показатель клеточности лимфомы и его корреляция с ИКД. ЛХ имела место у 52 пациентов, НХЛ 1 у 49, в том числе агрессивная НХЛ — у 34 (ДВКЛ — 32, Т-клеточная — 2), индолентная НХЛ — у 6 (из клеток маргинальной зоны — 4, мелкоклеточная лимфоцитарная и фолликулярная G1 — по 1), НХЛ из клеток мантийной зоны — у 9 пациентов. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика 101 пациента с лимфомой

Параметр	Вид лимфомы	
	ЛХ (n = 52)	НХЛ (n = 49)
Пол муж./жен., n	24/28	26/23
Средний возраст (интервал), лет	34,0 \pm 12,0 (19,0–67,0)	51,0 \pm 15,0 (26,0–77,0)
Морфологический вариант, n	Нодулярный склероз — 35 Смешанно-клеточная — 9 Лимфоидное преобладание — 3 Нодулярный тип лимфоидного преобладания — 3 Классическая (вариант не уточнен) — 1 Не установлен — 1	ДВКЛ — 32 Из клеток мантийной зоны — 9 Из клеток маргинальной зоны — 4 Мелкоклеточная лимфоцитарная — 1 Фолликулярная G1 — 1 Т-клеточная анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная — 1 Периферическая Т-клеточная неспецифическая — 1
Стадия Ann Arbor, n	I — 4, II — 31, III — 6, IV — 11	I — 1, II — 18, III — 7, IV — 23

Целевые поражения локализовались в 39 пациентов, глотка, околоушная железа — следующих анатомических зонах: шея (ЛУ — по 1), грудная клетка (ЛУ подмышечные —

13, ЛУ средостения — 22, ЛУ корня легкого — 3, легкое — 2), брюшная полость (ЛУ — 6, печень, желудок — по 1), таз (ЛУ паховые — 8, ЛУ подвздошные — 3), подколенный ЛУ — 1.

Информация о значениях ИКД и клеточности поражений представлена в таблице 2 и на рисунках 1, 2.

Таблица 2. Средние значения ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) и клеточности поражений и их корреляция при различных морфологических вариантах лимфомы у 101 пациента

Вид лимфомы	ИКД	Клеточность	Корреляция	
			ρ	p
Все лимфомы (n = 101)	0,970 ± 0,318	2696,0 ± 762,0	-0,49	0,0000
ЛХ (n = 52)	1,080 ± 0,331	2611,0 ± 722,0	-0,26	0,058
НХЛ (n = 49)	0,852 ± 0,258	2786,0 ± 800,0	-0,65	0,0000
Агрессивные НХЛ (n = 34)	0,939 ± 0,265	2402,0 ± 600,0	-0,47	0,005
ДВКЛ (n = 32)	0,943 ± 0,273	2386,0 ± 609,0	-0,48	0,006
Индолентные НХЛ (n = 6)	0,672 ± 0,083	3600,0 ± 405,0	-0,14	0,8
НХЛ из клеток мантийной зоны (n = 9)	0,648 ± 0,054	3694,0 ± 448,0	-0,34	0,4

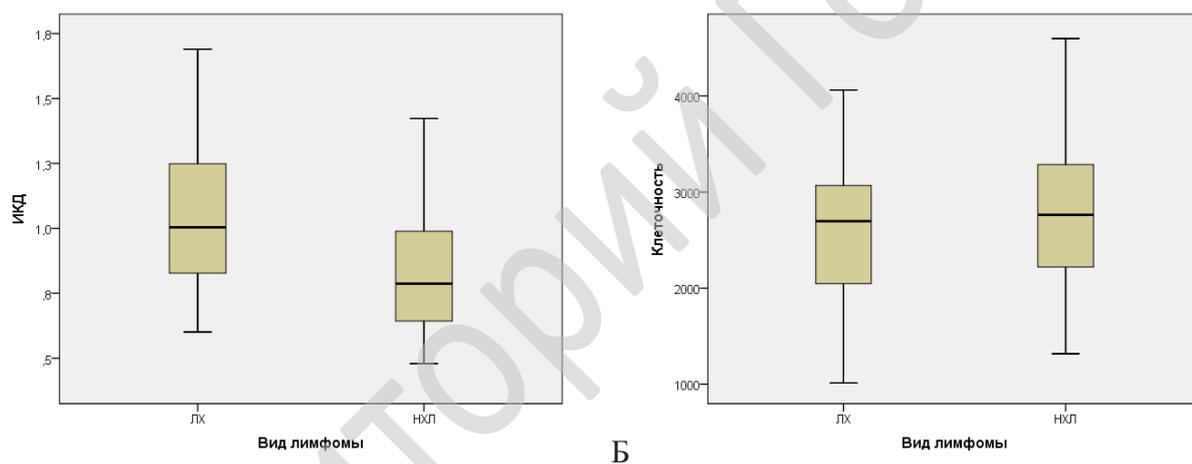


Рисунок 1. Диаграммы (А) значений ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) и (Б) клеточности у 52 пациентов с ЛХ и 49 пациентов с НХЛ

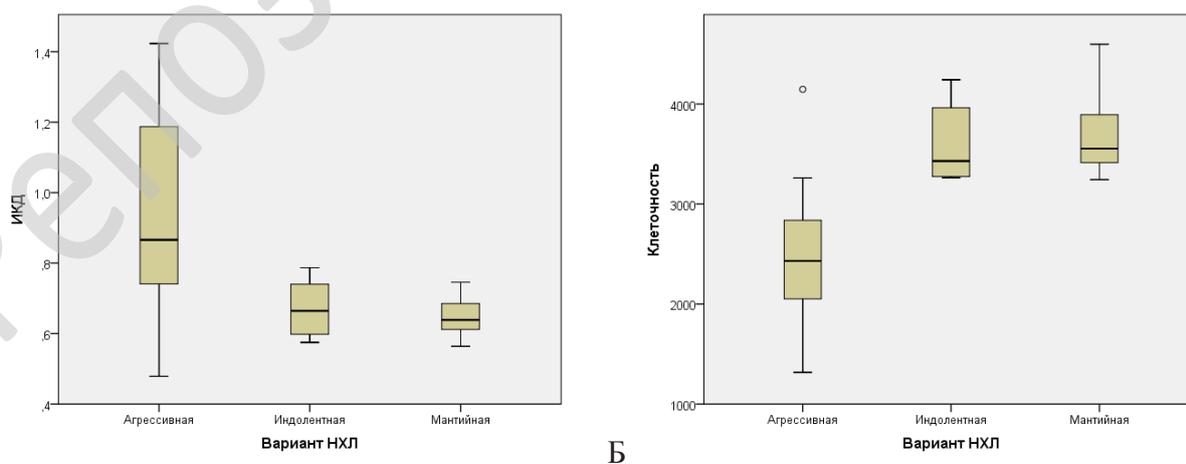
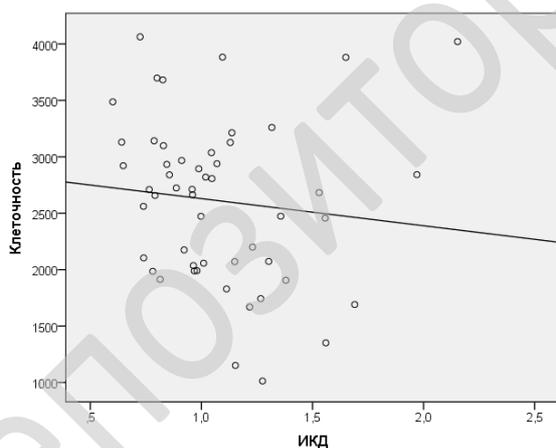


Рисунок 2. Диаграммы (А) значений ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) и (Б) клеточности при агрессивных (n = 34), индолентных (n = 6) и из клеток мантийной зоны НХЛ (n = 9)

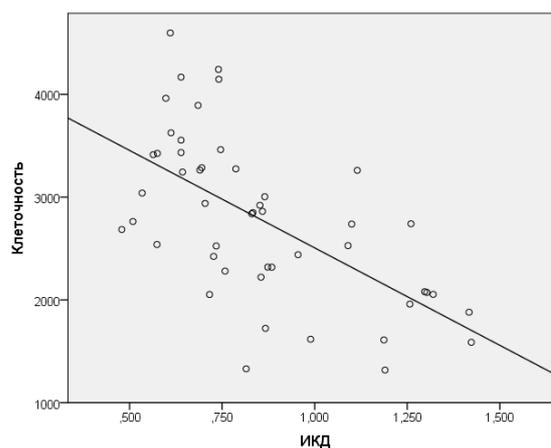
Среднее значение ИКД поражений ($\times 10^{-3}$ мм²/с) составило $0,970 \pm 0,318$, в том числе при ЛХ — $1,080 \pm 0,331$, НХЛ — $0,852 \pm 0,258$. Значение ИКД при ЛХ выше, чем при НХЛ ($p = 0,0001$), в том числе при агрессивных НХЛ ($p = 0,08$), ДВКЛ ($p = 0,1$), индолентных НХЛ ($p = 0,0000$) и НХЛ из клеток мантийной зоны ($p = 0,0000$); при агрессивных НХЛ статистически значимо выше, чем при индолентных НХЛ ($p = 0,004$) и НХЛ из клеток мантийной зоны ($p = 0,0003$); при ДВКЛ статистически значимо выше, чем при индолентных НХЛ ($p = 0,011$) и НХЛ из клеток мантийной зоны ($p = 0,001$); при индолентных НХЛ и НХЛ из клеток мантийной зоны статистически значимо не отличается ($p = 0,77$). Среднее значение клеточности лимфомы составило $269,06 \pm 762,0$, в том числе при ЛХ — $2611,0 \pm 722$, НХЛ — $2786,0 \pm 800,0$, агрессивных НХЛ — $2402,0 \pm 600,0$, ДВКЛ — $2386,0 \pm 609,0$, индолентных НХЛ — $3600,0 \pm 405,0$, НХЛ из клеток мантийной зоны — $3694,0 \pm 448,0$. Клеточность при ЛХ и НХЛ статистически значимо не отличается ($p = 0,28$), в том числе при ЛХ и агрессивных НХЛ ($p = 0,17$), ДВКЛ

($p = 0,14$); при ЛХ статистически значимо ниже, чем при индолентных НХЛ ($p = 0,0004$) и НХЛ из клеток мантийной зоны ($p = 0,0000$). Клеточность при агрессивных НХЛ и ДВКЛ статистически значимо ниже, чем при индолентных НХЛ ($p = 0,0000$) и НХЛ из клеток мантийной зоны ($p = 0,0000$); при индолентных НХЛ и НХЛ из клеток мантийной зоны статистически значимо не отличается ($p = 0,69$).

При ЛХ получена обратная слабая корреляция значений ИКД и клеточности с пограничным значением статистической значимости — $\rho = -0,26$ ($p = 0,058$) (таблица 2, рисунок 3). При НХЛ получена обратная умеренная статистически значимая корреляция значений ИКД и клеточности — $\rho = -0,65$ ($p = 0,0000$), в том числе при агрессивных НХЛ — $\rho = -0,47$ ($p = 0,005$) и ДВКЛ — $\rho = -0,48$ ($p = 0,006$). ИКД и клеточность при индолентных ($\rho = -0,14$, $p = 0,8$) и из клеток мантийной зоны НХЛ ($\rho = -0,34$, $p = 0,4$) не коррелировали, в том числе при совместном анализе этих двух групп НХЛ ($\rho = -0,24$, $p = 0,4$).



А



Б

Рисунок 3. Диаграммы рассеяния значений ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) и клеточности у (А) 52 пациентов с ЛХ и (Б) 49 пациентов с НХЛ

Характерные примеры изображений МРТ-ДВИ и микропрепаратов опухолевых поражений у пациентов с ЛХ и индолентной НХЛ показаны на рисунках 4 и 5. У пациента с ЛХ клеточность опухоли относительно низкая

(1743), что соответствует высокому значению ИКД ($1,267 \times 10^{-3}$ мм²/с). У пациента с НХЛ из клеток маргинальной зоны клеточность напротив высокая (4243,0), что соответствует низкому значению ИКД ($0,740 \times 10^{-3}$ мм²/с).

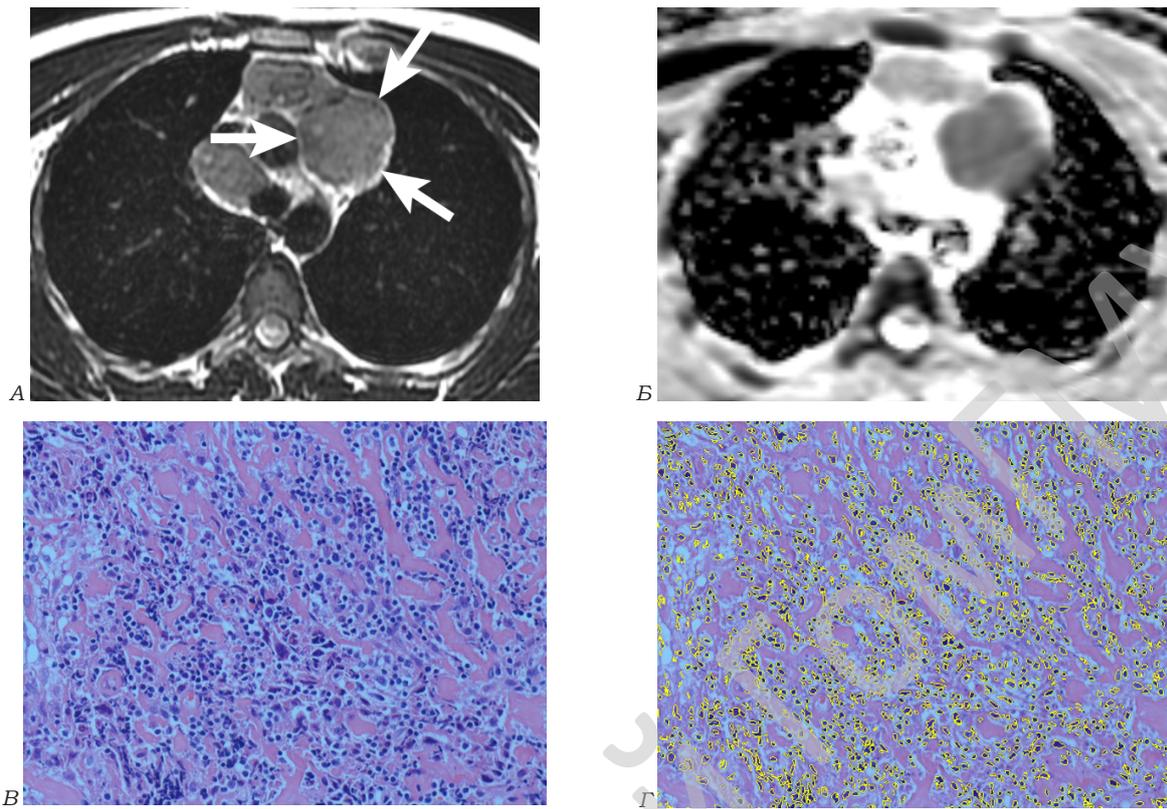


Рисунок 4. Пациент 23 лет с ЛХ. (А) T2-ВИ. Целевое поражение — ЛУ переднего средостения (стрелки). (Б) Карта ИКД. Значение ИКД составило $1,267 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. (В) Цифровое изображение микропрепарата, окраска гематоксилином-эозином, объектив $\times 20$. (Г) Сегментированное изображение микропрепарата. Показатель клеточности составил 1743

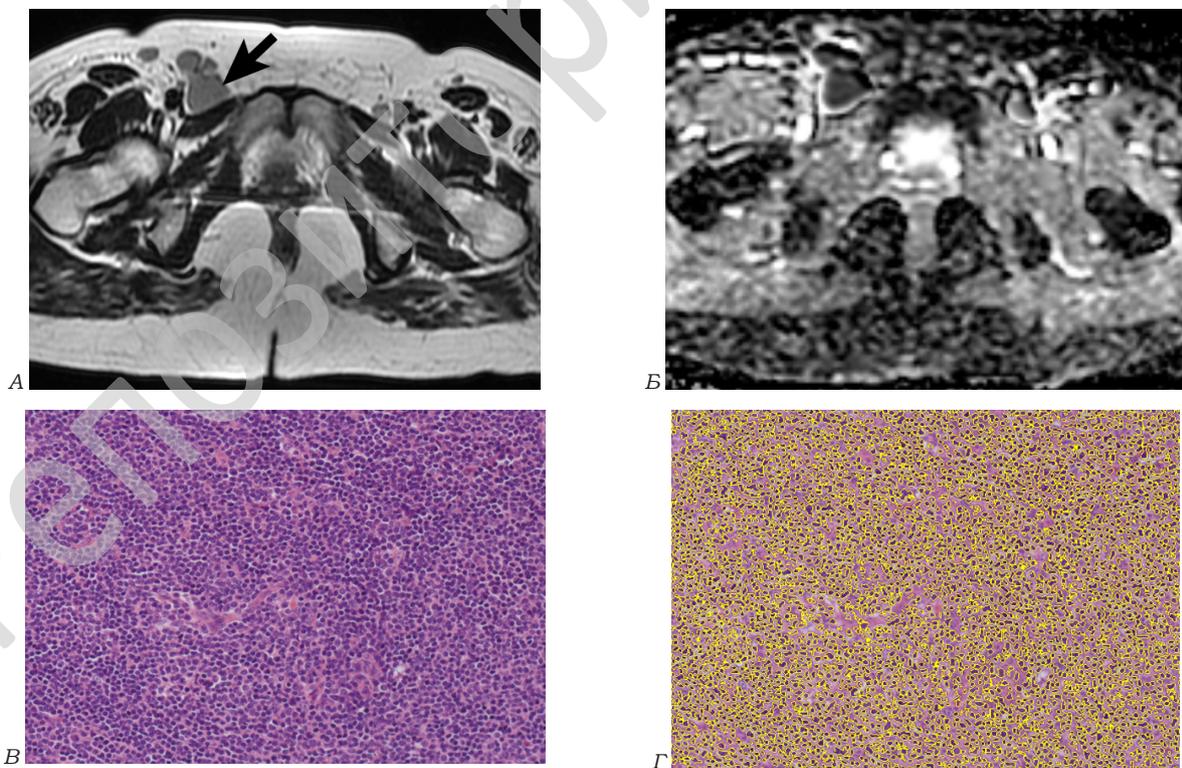


Рисунок 5. Пациент 50 лет с НХЛ из клеток маргинальной зоны. (А) T2-ВИ. Целевое поражение — паховый ЛУ (стрелка). (Б) Карта ИКД. Значение ИКД составило $0,740 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. (В) Цифровое изображение микропрепарата, окраска гематоксилином-эозином, объектив $\times 20$. (Г) Сегментированное изображение микропрепарата. Показатель клеточности составил 4243

В ряде публикаций описаны исследования значений ИКД при различных морфологических вариантах лимфом и их связь с показателями клеточности в гистологическом материале. При этом получены противоречивые результаты. Nishiofuku H. [et al.] на небольшой группе пациентов с НХЛ (ДВКЛ — 7 человек, низко злокачественная фолликулярная лимфома — 8) определили, что клеточность при фолликулярной лимфоме в 1,5 раза выше, чем при ДВКЛ [16]. Wu X. et al. обследовали 21 пациента с ДВКЛ и 11 с низко злокачественной фолликулярной лимфомой и получили аналогичные данные: количество клеток в поле зрения (увеличение $\times 20$) при ДВКЛ составило $2991,0 \pm 351,0$, при низко злокачественной фолликулярной лимфоме — $4412,0 \pm 767,0$ ($p < 0,001$) [17]. Данные значения близки к полученным нами (таблица 2). Вместе с тем авторы не выявили корреляции значений ИКД и клеточности при анализе ДВКЛ и фолликулярной лимфом вместе и по отдельности. Это можно объяснить тем, что измерение ИКД и биопсию поражений выполняли в разных анатомических зонах, и авторы сами отмечают это как недостаток исследования. Аналогичные результаты эти же авторы приводят в своей публикации, включив в исследование больше пациентов с ДВКЛ — 30 человек и такое же количество пациентов с фолликулярной лимфомой [13].

Meurer H.J. et al. определили ИКД при лимфоме мышц и изучили корреляцию ИКД с клеточностью этих же поражений. В исследование включены 8 пациентов с различными лимфомами: ДВКЛ — 3, лимфома из клеток маргинальной зоны — 2, лимфоцитарная лимфома, Т-клеточная НХЛ, ЛХ — по 1. Получена обратная статистически значимая корреляция ($\rho = -0,76$, $p = 0,03$) [14]. Данная публикация является, по нашим данным, единственной, в которой ИКД и клеточность лимфомы определяли в поражениях той же анатомической зоны. Мы придерживались такого же принципа и на большей группе пациентов (101 человек) подтвердили наличие обратной статистически значимой корреляции ($\rho = -0,49$, $p = 0,0000$). Ранее нами показано, что значения ИКД нормальных ЛУ [18], как и поражений при лимфоме [19], отличаются в зависимости от их анатомического расположения. Этим можно объяснить отсутствие корреляции ИКД и клеточности лимфомы в работах Wu X. et al. [13, 17], которые измеряли ИКД и оценивали клеточность поражений не всегда из той же анатомической зоны.

При анализе опубликованных работ видно, что количество включенных в исследования пациентов относительно невелико, корреляцию ИКД с показателем клеточности при ЛХ и НХЛ из клеток мантийной зоны не изучали. В наше исследование включено наибольшее количество пациентов — 52 с ЛХ и 49 с НХЛ. Согласно полученным нами данным, при ЛХ и агрессивных НХЛ, в том числе ДВКЛ, ИКД поражений статистически значимо выше, а клеточность ниже, чем при индолентных и из клеток мантийной зоны НХЛ. ИКД при индолентных и из клеток мантийной зоны НХЛ, а также их клеточность не отличаются. Установлена статистически значимая обратная корреляция ИКД и клеточности при агрессивных НХЛ ($\rho = -0,47$, $p = 0,005$), в том числе ДВКЛ ($\rho = -0,48$, $p = 0,006$). ИКД и клеточность при индолентных и из клеток мантийной зоны НХЛ не коррелируют.

В опубликованных литературных источниках установлена обратная зависимость значений ИКД и агрессивности различных видов рака, включая рак предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки, шейки матки [20]. У пациентов с ДВКЛ уровень лактатдегидрогеназы в крови — маркера опухолевой нагрузки и агрессивности НХЛ — имел обратную корреляцию со значениями ИКД ($\rho = -0,48$, $p < 0,05$) [21]. ИКД у пациентов с лимфомой имел обратную корреляцию со значением маркера пролиферации Ki-67 ($\rho = -0,29$, $p = 0,01$) [22]. В нашем предыдущем исследовании более низкое значение ИКД до начала лечения у пациентов с агрессивными НХЛ, в том числе ДВКЛ, прогнозировало полную регрессию опухолей после завершения химиотерапии, но при этом более высокую частоту рецидива [3]. В текущем исследовании нами показано, что ИКД при ДВКЛ имеет статистически значимую обратную корреляцию с количеством клеток в гистологическом материале. Поскольку ДВКЛ характеризуется наличием крупных ядер в опухолевых клетках, это является дополнительным фактором, ограничивающим диффузию молекул воды. При этом количество неопластических клеток при ДВКЛ составляет 85–99 % клеточной популяции [23]. С учетом сказанного, более низкое значение ИКД при ДВКЛ соответствует большему количеству опухолевых клеток и является показателем большей агрессивности опухоли, что означает ее более высокую химиочувствительность (большую частоту

полной регрессии), но и большую вероятность рецидива заболевания.

У пациентов с ЛХ нами получены более высокие значения ИКД и более низкий показатель клеточности, чем при НХЛ, особенно индолентных и из клеток мантийной зоны. Корреляция ИКД и клеточности при ЛХ статистически незначима ($\rho = -0,26$, $p = 0,058$). В нашем предыдущем исследовании значение ИКД до начала лечения у пациентов с ЛХ не прогнозировало степень регрессии опухолей после завершения химиотерапии и частоту рецидива [2]. Возможно, отличие прогностических свойств ИКД при ЛХ и ДВКЛ связано с разной структурой опухолевой ткани: при ЛХ количество неопластических клеток обычно составляет < 1 % клеточной популяции, в то время как при ДВКЛ — 85–99 % [23]. Как результат, частота полной регрессии (по критерию размеров поражений) после завершения ХТ при НХЛ составила 45 %, а при ЛХ — только 26 % [2, 3]. Поскольку значение ИКД зависит от общего количества клеток в опухоли, а не только неопластических, ИКД при ЛХ не показал связи со степенью уменьшения опухолей, которая определяется в первую очередь гибелью химиочувствительных неопластических клеток.

Необходимо отметить, что для определения показателя клеточности лимфомы мы проводили подсчет количества ядер в поле зрения. Для ЛХ характерны многоядерные клетки. Следовательно, наш показатель клеточности не в полной мере отражает количество клеток при ЛХ. Однако доля многоядерных клеток при ЛХ невелика. Кроме этого ядра сами по себе являются существенным фактором ограничения МР-диффузии.

Наиболее низкие значения ИКД и высокая клеточность в нашем исследовании установлены у пациентов с индолентными и из клеток мантийной зоны НХЛ. Полученные данные соответствуют мелко-средне-клеточ-

ной гиперцеллюлярной структуре этих НХЛ [11]. ИКД и клеточность при индолентных и из клеток мантийной зоны НХЛ не коррелируют. Возможно, это связано с меньшей вариабельностью значений ИКД и клеточности при данных морфологических вариантах НХЛ — стандартное отклонение значений ИКД и клеточности было наименьшим среди всех лимфом (таблица 2).

Заключение

Проведено исследование по корреляции магнитно-резонансно-томографического измеряемого коэффициента диффузии и клеточной структуры опухолевых поражений у 52 пациентов с ЛХ и 49 пациентов с НХЛ. Единичные исследования по данной теме проводились в меньших группах пациентов. Определены значения ИКД и клеточности поражений при ЛХ, агрессивных НХЛ, ДВКЛ, индолентных НХЛ и НХЛ из клеток мантийной зоны. При ЛХ, агрессивных НХЛ и ДВКЛ измеряемый коэффициент диффузии статистически значимо выше, а клеточность ниже, чем при индолентных и из клеток мантийной зоны НХЛ. Установлена обратная умеренная статистически значимая корреляция ИКД и клеточности при агрессивных НХЛ ($\rho = -0,47$, $p = 0,005$) и ДВКЛ ($\rho = -0,48$, $p = 0,006$). Таким образом, значения ИКД определяются клеточной структурой различных морфологических вариантов лимфом.

Структура опухолевой ткани у пациентов с ЛХ и ДВКЛ значительно отличается: в первом случае количество неопластических клеток не превышает 1 % клеточной популяции, во втором — составляет 85–99 %. Сопоставление значений ИКД и клеточности различных морфологических вариантов лимфом позволяет объяснить прогностические свойства МРТ-ДВИ с количественным определением значений ИКД.

Список литературы

1. Хоружик СА, Жаврид ЭА, Дзюбан АВ и др. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела и позитронная эмиссионная томография, комбинированная с компьютерной томографией, при стадировании лимфом. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019;(6):321–334. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-6-321-334>
2. Хоружик СА, Жаврид ЭА. Проспективное исследование прогностической эффективности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при лимфоме Ходжкина. *Онкологический журнал*. 2020;14(2-3):52–67.

3. Хоружик СА, Жаврид ЭА. Проспективное исследование прогностической эффективности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при неходжкинских лимфомах. *Евразийский онкологический журнал*. 2020;8(3):220–238.
4. Хоружик СА, Жаврид ЭА, Дзюбан АВ и др. Сравнение диагностической эффективности магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенным исследованием всего тела и позитронной эмиссионной томографии/компьютерной томографии при определении степени регрессии лимфомы после завершения химиотерапии: Минская шкала и шкала Довиль. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(1):78–92. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-78-92>

5. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009 Feb;11(2):102-125. <https://doi.org/10.1593/neo.81328>
6. Kwee TC, Ludwig I, Uiterwaal CS, et al. ADC measurements in the evaluation of lymph nodes in patients with non-Hodgkin lymphoma: feasibility study. *MAGMA*. 2011;24(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0226-7>
7. Abdel Razek AA, Elkammary S, Elmorsy AS, et al. Characterization of mediastinal lymphadenopathy with diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(2):167-172. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.08.002>
8. Gümüştaş S, Inan N, Akansel G, et al. Differentiation of lymphoma versus sarcoidosis in the setting of mediastinal-hilar lymphadenopathy: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(1):52-59.
9. Сударкина АВ, Дергилев АП, Козлов ВВ и др. Дифференциальная диагностика медиастинальной лимфаденопатии при лимфоме и саркоидозе с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(3):56-62. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-56-62>
10. Sumi M, Ichikawa Y, Nakamura T. Diagnostic ability of apparent diffusion coefficients for lymphomas and carcinomas in the pharynx. *Eur Radiol*. 2007;17(10):2631-2637. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0588-z>
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th edition. IARC: Lyon, 2017.
12. Shah BD, Martin P, Sotomayor EM. Mantle cell lymphoma: a clinically heterogeneous disease in need of tailored approaches. *Cancer Control*. 2012;19(3):227-235. <https://doi.org/10.1177/107327481201900307>
13. Wu X, Sikiö M, Pertovaara H, et al. Differentiation of Diffuse Large B-cell Lymphoma From Follicular Lymphoma Using Texture Analysis on Conventional MR Images at 3.0 Tesla. *Acad Radiol*. 2016;23(6):696-703. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.01.012>
14. Meyer HJ, Pazaitis N, Surov A. ADC histogram analysis of muscle lymphoma-correlation with histopathology in a rare entity. *Br J Radiol*. 2018;91(1090):20180291. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180291>
15. Лисица ЕВ, Яцков НН, Апанасович ВВ, Апанасович ТВ. Алгоритм автоматической сегментации границ ядер раковых клеток на трехканальных люминисцентных изображениях. *Журнал прикладной спектроскопии*. 2015;82(4):598-607.
16. Nishiofuku H, Matsushima S, Inaba Y, et al. Cellular density evaluation for malignant lymphoma using equivalent cross-relaxation rate imaging - initial experience. *Korean J Radiol*. 2010;11(3):327-332. <https://doi.org/10.3348/kjr.2010.11.3.327>
17. Wu X, Pertovaara H, Dastidar P, et al. ADC measurements in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: a DWI and cellularity study. *Eur J Radiol*. 2013;82(4):e158-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.11.021>
18. Хоружик СА. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография нормальных лимфатических узлов. *Евразийский онкологический журнал*. 2020;8(1):30-39.
19. Хоружик СА, Сачивко НВ, Жаврид ЭА. Влияние ряда клинических и технических факторов на значение измеряемого коэффициента диффузии при лимфоме до начала лечения. В: *Актуальные проблемы диагностики и лечения злокачественных новообразований: материалы Республиканской научно-практической конференции, посвящен. 40-летию кафедры онкологии БГМУ*. Минск: БГМУ; 2014. с. 104-106.
20. Bollineni VR, Kramer G, Liu Y, et al. A literature review of the association between diffusion-weighted MRI derived apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness in pelvic cancer. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):496-502. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.03.010>
21. Wu X, Pertovaara H, Korkola P, et al. Correlations between functional imaging markers derived from PET/CT and diffusion-weighted MRI in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *PLoS One*. 2014;9(1):e84999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084999>
22. Sun M, Cheng J, Zhang Y, et al. Application of DWIBS in malignant lymphoma: correlation between ADC values and Ki-67 index. *Eur Radiol*. 2018;28(4):1701-1708. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5135-y>
23. Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(11):1761-1764. <https://doi.org/10.3109/10428190903308072>

References

1. Kharuzhyk SA, Zhavrid EA, Dziuban AV, et al. Whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography for staging of lymphomas. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2019;(6):321-334. (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-6-321-334>
2. Kharuzhyk SA, Zhavrid EA. Prospective study of prognostic effectiveness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Hodgkin lymphoma. *Oncological Journal*. 2020;14(2-3):52-67. (in Russ.)
3. Kharuzhyk SA, Zhavrid EA. Prospective study of prognostic effectiveness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in non-Hodgkin lymphomas. *Eurasian Oncological Journal*. 2020;8(3):220-338. (in Russ.)
4. Kharuzhyk SA, Zhavrid EA, Dziuban AV, et al. Comparison of the diagnostic effectiveness of whole body magnetic resonance imaging with diffusion weighted imaging and positron emission tomography/computed tomography in determining tumor response in lymphoma after the end of chemotherapy: Minsk scale and Deauville scale. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;11(1):78-92. (in Russ.). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-78-92>
5. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009 Feb;11(2):102-125. <https://doi.org/10.1593/neo.81328>
6. Kwee TC, Ludwig I, Uiterwaal CS, et al. ADC measurements in the evaluation of lymph nodes in patients with non-Hodgkin lymphoma: feasibility study. *MAGMA*. 2011;24(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0226-7>
7. Abdel Razek AA, Elkammary S, Elmorsy AS, et al. Characterization of mediastinal lymphadenopathy with diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(2):167-172. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.08.002>

8. Gümüştaş S, Inan N, Akansel G, et al. Differentiation of lymphoma versus sarcoidosis in the setting of mediastinal-hilar lymphadenopathy: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30(1):52–59.
9. Sudarkina AV, Dergilev AP, Kozlov VV, et al. Differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy in lymphoma and sarcoidosis using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2020;11(3):56–62. (in Russ.). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-56-62>
10. Sumi M, Ichikawa Y, Nakamura T. Diagnostic ability of apparent diffusion coefficients for lymphomas and carcinomas in the pharynx. *Eur Radiol.* 2007;17(10):2631–2637. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0588-z>
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th edition. IARC: Lyon, 2017.
12. Shah BD, Martin P, Sotomayor EM. Mantle cell lymphoma: a clinically heterogeneous disease in need of tailored approaches. *Cancer Control.* 2012;19(3):227–235. <https://doi.org/10.1177/107327481201900307>
13. Wu X, Sikiö M, Pertovaara H, et al. Differentiation of Diffuse Large B-cell Lymphoma From Follicular Lymphoma Using Texture Analysis on Conventional MR Images at 3.0 Tesla. *Acad Radiol.* 2016;23(6):696–703. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.01.012>
14. Meyer HJ, Pazaitis N, Surov A. ADC histogram analysis of muscle lymphoma-correlation with histopathology in a rare entity. *Br J Radiol.* 2018;91(1090):20180291. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180291>
15. Lisitsa YV, Yatskou MM, Apanasovich VV, Apanasovich TV. An automatic algorithm for the nuclei border segmentation of cancer cells in three-channel fluorescent images. *Journal of Applied Spectroscopy.* 2015;82(4):598–607. (in Russ.)
16. Nishiofuku H, Matsushima S, Inaba Y, et al. Cellular density evaluation for malignant lymphoma using equivalent cross-relaxation rate imaging - initial experience. *Korean J Radiol.* 2010;11(3):327–332. <https://doi.org/10.3348/kjr.2010.11.3.327>
17. Wu X, Pertovaara H, Dastidar P, et al. ADC measurements in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: a DWI and cellularity study. *Eur J Radiol.* 2013;82(4):e158–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.11.021>
18. Kharuzhyk SA. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of normal lymph nodes. *Eurasian Oncological Journal.* 2020;8(1):30–39. (in Russ.)
19. Khoruzhik SA, Sachivko NV, Zhavrid EA. Vliyanie ryada klinicheskikh i tekhnicheskikh faktorov na znachenie izmeryaemogo koeffitsienta diffuzii pri limfome do nachala lecheniya. V: *Aktual'nye problemy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy: materialy Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchen. 40-letiyu kafedry onkologii BGMU Minsk: BGMU; 2014. p. 104–106. (in Russ.)*
20. Bollineni VR, Kramer G, Liu Y, et al. A literature review of the association between diffusion-weighted MRI derived apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness in pelvic cancer. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(6):496–502. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.03.010>
21. Wu X, Pertovaara H, Korkola P, et al. Correlations between functional imaging markers derived from PET/CT and diffusion-weighted MRI in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *PLoS One.* 2014;9(1):e84999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084999>
22. Sun M, Cheng J, Zhang Y, et al. Application of DWIBS in malignant lymphoma: correlation between ADC values and Ki-67 index. *Eur Radiol.* 2018;28(4):1701–1708. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5135-y>
23. Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(11):1761–1764. <https://doi.org/10.3109/10428190903308072>

Информация об авторах / Information About the Authors

Хоружик Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент, врач МРТ рентгеновского отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0010-8324>; e-mail: skharuzhyk@nld.by

Анискевич Олег Русланович, ассистент кафедры патологической анатомии, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1454-5012>; e-mail: aniskevich@gmail.com

Жаврид Эдвард Антонович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2194-4820>; e-mail: e.zhavrid@gmail.com

Siarhei A. Kharuzhyk, PhD (Med), Associate Professor, radiologist at the Department of Radiology, N.N. Alexandrov National Cancer Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0010-8324>; e-mail: skharuzhyk@nld.by

Oleg R. Aniskevich, Assistant Lecturer at the Department of Pathological Anatomy, Belarusian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1454-5012>; e-mail: aniskevich@gmail.com

Edward A. Zhavrid, DMedSc, Professor, Chief researcher at the Laboratory of Photodynamic Therapy and Hyperthermia with a Group of Chemotherapy, N.N. Alexandrov National Cancer Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2194-4820>; e-mail: e.zhavrid@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хоружик Сергей Анатольевич
e-mail: skharuzhyk@nld.by

Siarhei A. Kharuzhyk
e-mail: skharuzhyk@nld.by

Received / Поступила в редакцию 24.03.2021
Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021
Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 572.5:612.6.057-053.5/(476-21)
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-16>



Соматотипологические особенности возрастной динамики вторичных половых признаков и функциональных показателей городских школьников

© В. А. Мельник

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить конституциональные особенности возрастной динамики вторичных половых признаков и функциональных показателей городских школьников в возрастном интервале 7–17 лет.

Материалы и методы. Объектом исследования явились учащиеся в возрасте от 7 до 17 лет. Стадии выраженности вторичных половых признаков определялись визуально по схеме J.M. Tanner. Функциональные показатели обследованных оценивались с использованием методов динамометрии, спирометрии, определялся уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, также измерялось время простых сенсомоторных реакций.

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что первые стадии вторичных половых признаков раньше выявлялись у представителей гиперсомных типов. Школьники с лептосомными морфотипами за счет более высоких темпов развития достигали дефинитивных стадий к тому же возрасту, что и исследуемые с гиперсомными вариантами. Интенсивность возрастных изменений функциональных показателей (силовых качеств, системы кровообращения и дыхания, нервной системы) у исследованных зависит от типа телосложения.

Заключение. Уровень и темпы полового созревания, а также развитие функциональных показателей у городских школьников зависят от их соматотипа.

Ключевые слова: соматотип, школьники, вторичные половые признаки, функциональные показатели.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мельник ВА. Соматотипологические особенности возрастной динамики вторичных половых признаков и функциональных показателей городских школьников. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):113–118. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-16>

Somatotypical features of the age dynamics of secondary sexual characteristics and functional parameters in city schoolchildren

© Viktor A. Melnik

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to assess the constitutional features of the age dynamics of secondary sexual characteristics and functional parameters of city schoolchildren in the age range of 7–17 years.

Materials and methods. The objects of the study were schoolchildren aged 7–17. The stages of the expression of secondary sexual characteristics were determined visually according to the scheme by J.M. Tanner. The functional parameters of the examined schoolchildren were assessed using the methods of dynamometry, spirometry; blood pressure and heart rates, as well as the time of simple sensorimotor reactions were measured.

Results. As a result of the performed studies, it has been found that representatives of the hypersomnic types are ahead of other types to reveal the first stages of secondary sexual characteristics. Schoolchildren with the leptosomic morphotypes due to higher rates of their development have reached the definitive stages by the same age as those with the hypersomnic variants. The intensity of age-related changes in functional parameters (strength qualities, circulatory and respiratory systems, nervous system) in the studied objects depends on their body type.

Conclusion. The stage and rate of puberty, as well as the development of functional parameters in city schoolchildren depends on their somatotype.

Key words: *somatotype, schoolchildren, secondary sexual characteristics, functional parameters.*

Conflict of interest: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Melnik VA. Somatotypical features of the age dynamics of secondary sexual characteristics and functional parameters in city schoolchildren. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):113–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-16>

Введение

Динамическое наблюдение за процессом развития в течении онтогенеза физиологических параметров школьников имеет важное значение в педиатрической практике. Девиации данных параметров зачастую являются первыми критериями нарушений функционального состояния организма или уже развивающегося заболевания. Однако в современных литературных источниках имеется немного описаний научных исследований, в которых бы рассматривались вопросы, связанные с развитием кардиореспираторной, мышечной и нервной систем учащихся школьного возраста в зависимости от их соматотипа [1, 2].

В процессе постнатального онтогенеза пубертатный период является критическим в развитии. Связанно это, прежде всего, с тем, что изменения нейроэндокринного статуса приводят к заметным дифференцирующим преобразованиям в тканях, органах и системах. Кроме того, на данном этапе развития организм является наиболее экосенситивным к воздействиям неблагоприятных факторов окружающей среды [3].

В связи с тем, что в пубертатный период наблюдаются одни из самых ярких соматотипологических изменений, необходимо уделять особо пристальное внимание развитию ребенка на данном этапе. Однако исследований, в которых оценивается половое созревание у школьников с различными соматотипами, в доступных литературных источниках очень мало.

Цель исследования

Оценить конституциональные особенности возрастной динамики вторичных половых признаков и функциональных показателей городских школьников в возрастном интервале 7–17 лет.

Материалы и методы

В 2010–2012 годах у 3450 школьников 7–17 лет города Гомеля проведено исследова-

ние соматометрических и функциональных показателей, а также оценено развитие вторичных половых признаков. Исследование несовершеннолетних детей и подростков проводилось с письменного разрешения родителей, а также на основании разрешения управления здравоохранения Гомельского областного исполнительного комитета.

Развитие вторичных половых признаков оценивалось визуально по методу J.M. Tanner. У юношей определялась степень оволосения лобка, подмышечных ямок, пубертатное набухание сосков, а у девушек — степень оволосения лобка, подмышечных ямок и степень развития молочных желез. Возраст menarche у девочек определялся ретроспективно.

Силовые качества скелетной мускулатуры (сила мышц кисти и мышц разгибателей спины) у учащихся измеряли методами кистевой и становой динамометрии. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы выполнялась на основании показателей уровня систолического и диастолического артериального давления, а также частоты сердечных сокращений. Показатели внешнего дыхания измерялись методом спирометрии и пикфлоуметрии. С целью оценки состояния нервной системы у исследуемых определяли время латентного периода сенсомоторных реакций на световой и звуковой раздражители [4].

Определение соматотипа проводилось по количественной схеме, основанной на балловой оценке соматометрических показателей, отражающих соотношения компонентов состава тела, его габариты и форму (Мельник В.А., Саливон И.И., Полина Н.И., 2017). После определения типа телосложения обследуемые каждой возрастной выборки подразделялись на подгруппы в зависимости от соматотипологических особенностей.

Изучение возрастной динамики вторичных половых признаков и функциональных показателей проводилось в зависимости от типа телосложения, возраста и пола обследуемых.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных компьютерных программ «Statistica», 7.0. Для характеристики обследованных групп использован стандартный методический подход, основанный на расчете данных описательной статистики. Сравнение данных проводили с помощью непараметрических методов с использованием критерия Манна — Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось надежной границей статистической значимости [5].

Результаты и обсуждение

Соматотипологические закономерности сроков и темпов формирования вторичных половых признаков. В результате проведенного анализа полученных данных установлено, что у городских мальчиков первые стадии пубертатного и аксиллярного оволосения и пубертатного набухания сосков статистически значимо ($p < 0,05–0,001$) раньше выявлялись у школьников с гиперсомными соматотипами (мезогиперсомным, гиперсомным и адипозным гиперсомным). Однако процесс полового созревания у представителей лептосомных типов проходил значимо более высокими темпами, поэтому дефинитивных стадий развития признака школьники всех типов телосложения достигали к одному и тому же возрасту.

Противоположные данные получены другими исследователями, в работах которых доказано более позднее начало пубертатного периода у мальчиков с дигестивным морфотипом по сравнению со сверстниками с мышечным и торакальным [6, 7]. При этом имеются данные, что подростки с мезосомным соматотипом обладают самыми высокими темпами формирования вторичных половых признаков, в то время как их ровесники с лептосомными и гиперсомными типами телосложения отстают в темпах полового созревания [8]. Следовательно, развитие вторичных половых признаков у мальчиков зависит от региона их проживания и степени влияния неблагоприятных факторов окружающей среды.

При анализе частоты появления menarche у городских школьниц с различными соматотипами установлено, что у обследуемых с адипозным гиперсомным и гиперсомным соматотипами данный признак выявлялся статистически значимо ($p < 0,005–0,001$) в более раннем возрасте по сравнению с девочками других морфотипов.

Такая же закономерность зафиксирована и в других регионах [6, 9].

Оценка конституциональных особенностей развития пубертатного и аксиллярного оволосения, молочных желез у исследуемых городских девушек позволила выявить, что первые стадии их проявления статистически значимо ($p < 0,05–0,001$) раньше выявлялись у школьниц с мезогиперсомным, гиперсомным и адипозным гиперсомным морфотипами. При этом процесс пубертатного созревания у девушек с лептосомными типами проходил значительно более высокими темпами, в связи с этим дефинитивных стадий развития вторичных половых признаков школьницы всех соматотипов достигали к одному и тому же возрасту.

Более раннее начало развития вторичных половых признаков у гиперсомных школьников по сравнению с лептосомными связано с неодинаковым эндокринным профилем организма обследованных различных морфотипов. На сегодняшний день статистически доказано, что активная выработка мужских и женских половых гормонов раньше начинается у подростков с дигестивным соматотипом, позднее — с астеническим [6].

Корреляционный анализ между морфометрическими показателями и вторичными половыми признаками у мальчиков и девочек различных соматотипов показал, что более часто и высоких значений коэффициенты корреляций достигали между изучаемыми показателями у школьников мезосомного соматотипа. Наличие корреляционных связей между вторичными половыми признаками и антропометрическими показателями (кроме жировых складок) также выявлено другими исследователями [10].

Анализ соматотипологических особенностей функционального статуса городских школьников (силовых качеств скелетной мускулатуры, системы кровообращения и дыхания, нервной системы) показал, что интенсивность их приростов зависит от морфотипа ($p < 0,05–0,001$).

Максимальное возрастное увеличение силовых качеств скелетной мускулатуры (силы мышц кисти и мышц разгибателей спины) в более раннем возрасте фиксировались среди мальчиков с лептосомным и мезосомным типом телосложения, а также среди мезосомных и гиперсомных девочек. В ходе онтогенеза у обследуемых всех типов

телосложения половой диморфизм силы мышц кисти и мышц разгибателей спины постепенно увеличивался в пользу мальчиков за счет более высоких темпов прироста у них данных показателей в период полового созревания (особенно среди мезосомных сверстников). Другими исследованиями также показано, что развитие мышечной силы и темпы прироста величин динамометрии зависят от соматотипов обследуемых [11].

Наиболее ранний максимальный прирост систолического артериального давления установлен среди школьников двух половых групп с мезосомным соматотипом, а уровня диастолического артериального давления — у мальчиков и девочек с гиперсомными типами телосложения. Значительное физиологическое уменьшение частоты сердечных сокращений раньше устанавливалось у лептосомных девочек и гиперсомных мальчиков.

Зависимость физиологических показателей сердечно-сосудистой системы от типа телосложения выявлена и другими исследователями [12], которыми зафиксировано увеличение величины артериального давления и уменьшение частоты сердечных сокращений по оси лепто-гиперсомии. По мнению некоторых авторов, увеличение уровня систолического артериального давления у представителей с избыточной массой тела связано с увеличением у них ударного объема крови.

При анализе состояния внешнего дыхания у школьников с различными соматотипами установлено, что максимальное увеличение показателей спирометрии и пикфлоуметрии фиксировалось у мезосомных и гиперсомных учащихся двух половых групп. В ходе исследований выявлено наличие полового диморфизма физиологических параметров дыхательной системы, который с возрастом нарастал у представителей всех морфотипов в пользу мальчиков за счет более высоких темпов увеличения у юношей показателей в пубертатный период (особенно у мезосомных сверстников).

Полученные нами данные согласуются с данными других исследований, в которых также показано значительное увеличение жизненной емкости легких в процессе онтогенеза у лептосомных мальчиков [14]. Однако в доступных литературных источниках приведены и противоположные результаты, согласно которым школьники с мышечным типом телосложения имели невысокие по сравнению с гиперсомными и лептосомными

ровесниками показатели, характеризующие состояние внешнего дыхания [15].

При оценке возрастных изменений латентного периода простых сенсомоторных реакций установлено, что у школьниц мезо-, гипер- и лептосомных типов телосложения в возрастном интервале от 8 до 9 лет фиксировалось максимальное ускорение ответной реакции на световой импульс. У мальчиков гиперсомного соматотипа максимальное укорочение ответной реакции на световой раздражитель наблюдалось в интервале от 9 до 11 лет, что на 1 год раньше по сравнению со сверстниками мезо- и лептосомных типов телосложения. Среди мальчиков и девочек гиперсомных типов телосложения максимальное снижение латентного периода сенсомоторной реакции на звуковой стимул также отмечалось раньше по сравнению с ровесниками других морфотипов.

В возрастном интервале от 7 до 17 лет наименьшее укорочение с возрастом латентного периода ответной реакции на световой раздражитель выявлено у детей и подростков двух половых групп с гиперсомными соматотипами, а наибольшее — на звуковой стимул у школьниц с мезосомным типом телосложения и школьников с лептосомным морфотипом. Следовательно, у исследуемых школьников с гиперсомными типами телосложения время ответной реакции на действие светового и звукового импульса является более длительным в сравнении с представителями других соматотипов.

Заключение

1. Результат проведенного исследования свидетельствует, что у подростков с гиперсомными соматотипами (гиперсомным и адипозным гиперсомным) начальные стадии выраженности вторичных половых признаков выявляются статистически значимо раньше. Однако за счет более высоких темпов развития вторичных половых признаков у юношей и девушек с лептосомными типами телосложения (астенизированным лептосомным и лептосомным) значимость различий к проявлению дефинитивных стадий исчезала.

2. Установлено, что в возрастном периоде от 7 до 17 лет у городских школьников развитие физиологических показателей (силовых качеств скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также нервной системы) зависит от типа их телосложения.

Список литературы

1. Мельник ВА. Конституциональные особенности формирования морфофункциональных показателей физического развития и полового созревания городских школьников. Гомель, РБ: ГомГМУ; 2015. 224 с.
2. Pereira S, Gomes TN, Santos DR, Maia JA, Katzarzyk PT, Souza M et al. Multilevel modelling of somatotype components: the Portuguese sibling study on growth, fitness, lifestyle and health. *Annals of Human Biology*. 2017;44(4):316–324. <https://doi.org/10.1080/03014460.2016.1243727>
3. Boyne MS, Thame M, Osmond C. Growth, body composition, and the onset of puberty: longitudinal observations in Afro-Caribbean children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(7):3194–3200. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0080>
4. Заика ЭМ, Мельник ВА, Мельник СН, Питкевич ЭС, Штаненко НИ. *Руководство к практическим занятиям по нормальной физиологии: учебно-методическое пособие для студентов*. Гомель, РБ: ГомГМУ; 2008. 127 с.
5. Дерябин ВЕ. *Многомерные биометрические методы для антропологов*. Москва, РФ: ВИНТИ; 2001. 311 с.
6. Комиссарова ЕН, Панасюк ТВ, Сазонова ЛА, Тамбовцева РВ. Начальные этапы полового созревания девочек во втором детстве с учетом конституциональной принадлежности. *Новые исследования*. 2016;3(48):29–36.
7. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Чеботникова ТВ, Кучма ВР, Скоблина НА, Бутрова СА. и др. Ожирение и половое развитие: эпидемиологическое исследование детей и подростков Московского региона. *Ожирение и метаболизм*. 2006;3(3):14–20.
8. Сидорченко КН. Особенности полового созревания, физической подготовленности и работоспособности мальчиков 11–14 лет разных соматотипов. *Физич. воспитание студентов*. 2009;(2):140–149.
9. Захарова ТГ, Николаев ВГ, Искра ИП, Матюшенко НВ. Конституциональные особенности полового созревания у девушек-подростков. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011;68(2):54–57.
10. Токарев АН, Чагаева НВ, Петров СБ, Лежнина ИВ, Докучаева СЮ. Взаимосвязь морфофункциональных показателей и полового развития детей. *Вятский медицинский вестник*. 2014;43(2):28–32.
11. Милушкина ОЮ, Скоблина НА, Прусов ПК, Бокарева НА, Татаринчик АА. Зависимость мышечной силы от темпов биологического созревания и основных показателей физического развития у мальчиков-подростков. *Вестник РГМУ*. 2017;(6):29–35. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2017-06-05>
12. Блинков СН, Левушкин СП, Бувашкин ОЕ. Возрастная динамика отдельных показателей центральной гемодинамики сельских школьников 7–17 лет Ульяновской области с учетом особенностей телосложения. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2016;1(131):22–28.
13. Ахмадиев ГМ. Мониторинг сердечно-сосудистой системы мальчиков среднего школьного возраста в зависимости от типов конституций и нервной системы. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2016;1(225):3–7.
14. Левушкин СП, Бувашкин ОЕ. Исследования морфофункционального развития младших школьников разных типов телосложения с использованием компьютерных технологий. *Физическая культура: воспитание, образование, тренировка*. 2007;(3):29–31.
15. Соколов ЕВ, Разживина ИМ. Индивидуально-типологические особенности состояния вентилиционной функции легких и биомеханических факторов дыхания у детей 9–13 лет, в зависимости от состояния здоровья. *Новые исследования*. 2013;1(34):79–101.

References

1. Mel'nik VA, *Konstitutsional'nye osobennosti formirovaniya morfofunktsional'nykh pokazatelej fizicheskogo razvitiya i polovogo sozrevaniya gorodskih shkol'nikov*. Gomel', RB: GomGMU; 2015. 224 p. (In Russ.)
2. Pereira S, Gomes TN, Santos DR, Maia JA, Katzarzyk PT, Souza M et al. Multilevel modelling of somatotype components: the Portuguese sibling study on growth, fitness, lifestyle and health. *Annals of Human Biology*. 2017;44(4):316–324. <https://doi.org/10.1080/03014460.2016.1243727>
3. Boyne MS, Thame M, Osmond C. Growth, body composition, and the onset of puberty: longitudinal observations in Afro-Caribbean children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(7):3194–3200. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0080>
4. Zaika JeM, Mel'nik VA, Mel'nik SN, Pitkevich JeS, Shtanenko NI. *Rukovodstvo k prakticheskim zanjatijam po normal'noj fiziologii: uchebno-metodicheskoe posobie dlja studentov*. Gomel', RB: GomGMU; 2008. 127 p. (In Russ.)
5. Derjabin VE. *Mnogomernye biometricheskie metody dlja antropologov*. Moskva, RF: VINITI; 2001. 311 p. (In Russ.)
6. Komissarova EN, Panasjuk TV, Sazonova LA, Tambovceva RV. Nachal'nye jetyapy polovogo sozrevaniya devochek vo vtorom detstve s uchetoм konstitutsional'noj prinadlezhnosti. *Novye Issledovaniya*. 2016;3(48):29–36. (In Russ.)
7. Dedov II, Mel'nichenko GA, Chebotnikova TV, Kuchma VR, Skoblina NA, Butrova CA. i dr. Ozhirenie i polovoe razvitie: epidemiologicheskoe issledovanie detey i podrostkov Moskovskogo regiona. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2006;3(3):14–20. (In Russ.)
8. Sidorchenko KN. Osobennosti polovogo sozrevaniya, fizicheskoj podgotovlennosti i rabotosposobnosti mal'chikov 11–14 let raznykh somatotipov. *Fizich. Vospitanie Studentov*. 2009;(2):140–149. (In Russ.)
9. Zakharova TG, Nikolaev VG, Iskra IP, Matyushenko NV. Konstitutsional'nye osobennosti polovogo sozrevaniya u devushek-podrostkov. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2011;68(2):54–57. (In Russ.)
10. Tokarev AN, Chagaeva NV, Petrov SB, Lezhnina IV, Dokuchaeva SJu. Vzaимosvjaz' morfofunktsional'nykh pokazatelej i polovogo razvitiya detej. *Vjatskij Medicinskij Vestnik*. 2014;43(2):28–32. (In Russ.)
11. Milushkina OJu, Skoblina NA, Prusov PK, Bokareva NA, Tatarinchik AA. Zavisimost' myshechnoj sily ot tempov biologicheskogo sozrevaniya i osnovnykh pokazatelej fizicheskogo razvitiya u mal'chikov-podrostkov. *Vestnik RGMU*. 2017;(6):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2017-06-05>
12. Blinkov SN, Levushkin SP, Buvashkin OE. Vozrastnaja dinamika otdel'nykh pokazatelej central'noj gemodinamiki sel'skih shkol'nic 7-17 let Ul'janovskoj oblasti s uchetoм osobennostej teloslozhenija. *Uchenye Zapiski Uuniversiteta. Imeni P.F. Lesgafta*. 2016;1(131):22–28. (In Russ.)
13. Ahmadiev GM. Monitoring serdechno-sosudistoj sistemy mal'chikov srednego shkol'nogo vozrasta v zavisimosti ot tipov konstitucij i nervnoj sistemy. *Uchenye Zapiski Kazanskoy Gosudarstvennoj Akademii*

Veterinarnou. Meditsiny im. N.E. Baumana. 2016;1(225):3–7. (In Russ.)

14. Levushkin SP, Buvashkin OE. Issledovaniya morfofunkcional'nogo razvitija mladshih shkol'nikov raznyh tipov teloslozhenija s ispol'zovaniem komp'yuternyh tehnologij. *Fizicheskaja Kul'tura: Vospitanie, Obrazovanie, Trenirovka.* 2007;(3):29–31. (In Russ.)

15. Sokolov EV, Razzhivina IM. Individual'no-tipologicheskie osobennosti sostojanija ventiljacionnoj funkcii legkih i biomehanicheskikh faktorov dyhanija u detej 9–13 let, v zavisimosti ot sostojanija zdorov'ja. *Novye Issledovaniya.* 2013;1(34):79–101. (In Russ.)

Информация об авторе / Information About the Author

Мельник Виктор Александрович, д.б.н., доцент, декан факультета иностранных студентов, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0789-3054>; e-mail: melnik76@tut.by

Viktor A. Melnik, DBiolSc, Associate Professor, Dean of the Faculty for International Students, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0789-3054>; e-mail: melnik76@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Мельник Виктор Александрович
e-mail: melnik76@tut.by

Viktor A. Melnik
e-mail: melnik76@tut.by

Received / Поступила в редакцию 03.03.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021



Комплексная гигиеническая оценка пылевого фактора в производстве асбестоцементных изделий

© Е. А. Гутич

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести комплексные гигиенические исследования пылевого фактора в производстве асбестоцементных изделий и установить наличие связи между содержанием респираторных волокон и массовой концентрацией взвешенных частиц для актуализации методологии оценки воздуха рабочей зоны, содержащего минеральные волокнистые аэрозоли.

Материалы и методы. Проведен анализ массовых концентраций пыли и содержания респираторных волокон в воздухе рабочей зоны, морфологических особенностей пылевого аэрозоля.

Результаты. Содержание пыли в воздухе рабочей зоны по показателям массы взвешенных частиц не превышает гигиенических нормативов и колеблется от $0,20 \pm 0,004$ мг/м³ до $1,47 \pm 0,085$ мг/м³, а содержание респираторных волокон составляет от $0,20 \pm 0,044$ вол/см³ до $1,13 \pm 0,204$ вол/см³. Установлено наличие положительной корреляционной связи умеренной силы между концентрацией респираторных волокон и концентрацией массы взвешенных частиц.

Заключение. Микроскопия препаратов образцов пыли позволяет определить характерную для различных стадий технологического процесса морфологическую картину. Существует положительная корреляционная связь умеренной силы между концентрацией респираторных волокон в воздухе рабочей зоны и концентрацией взвешенных частиц, но полученные модели зависимости способны объяснить до 49,3 % вариации концентрации респираторных волокон на основании концентрации массы взвешенных частиц, что не позволяет использовать их для пересчета одних величин в другие.

Ключевые слова: асбест, хризотил, асбестоцементные изделия, промышленные аэрозоли, воздух рабочей зоны, условия труда, профессиональный риск.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гутич ЕА. Комплексная гигиеническая оценка пылевого фактора в производстве асбестоцементных изделий. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):119-125. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-17>

Comprehensive hygienic assessment of the dust factor in the asbestos cement manufacturing industry

© Katsiaryna A. Hutsich

Scientific Practical Centre of Hygiene, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Objective: to conduct comprehensive hygienic studies of the dust factor in the asbestos cement manufacturing industry and to determine the presence of a relationship between the content level of respirable fibres and the mass concentration of suspended particles in order to actualize the methodology of the assessment of the air of a working area containing mineral fibrous aerosols.

Materials and methods. The mass concentrations of dust and the content level of respirable fibres in the air of the working area and the morphological characteristics of dust aerosol were analyzed.

Results. The content of dust in the air of the working area in terms of the mass measurements of suspended particles does not exceed the hygienic standards and ranges from 0.20 ± 0.004 mg/m³ to 1.47 ± 0.085 mg/m³, and the content level of respirable fibres is from 0.20 ± 0.044 f/cm³ to 1.13 ± 0.204 f/cm³. The presence of a positive correlation of moderate strength between the content level of respirable fibres and the mass concentration of suspended particles has been found.

Conclusion. The microscopy of the preparations of dust samples makes it possible to determine a morphological picture which is characteristic for various stages of the technological process. There is a positive correlation

of moderate strength between the content level of respirable fibres in the air of the working area and the concentration of suspended particles. However, the obtained patterns of dependence are capable of accounting up to 49.3 % of the variations of respirable fibres on the basis of the mass concentration of suspended particles, which does not make it possible to use them for the conversion of the values.

Key words: *asbestos, chrysotile, asbestos cement products, industrial aerosols, air of working area, working conditions, occupational risk.*

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Hutsich KA. Comprehensive hygienic assessment of the dust factor in the asbestos cement manufacturing industry. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):119–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-17>

Введение

Промышленные аэрозоли являются одним из наиболее значимых факторов профессионального риска здоровью, и среди них особое место занимают аэрозоли минеральных волокон [1–3]. К наиболее распространенным видам таких аэрозолей относят силикатсодержащие пыли (асбест), пыль искусственных минеральных волокон (стекловолокно, искусственные минеральные ваты — шлаковая, базальтовая и др.).

Отдельные виды асбеста являются причиной профессиональной онкологии, в том числе могут обуславливать до 90 % случаев злокачественной мезотелиомы, что стало основанием для запрета его использования во многих странах мира [4, 5]. Однако в ряде стран, в том числе и в Республике Беларусь, при производстве асбестоцементных изделий (АЦИ) применяется хризотилвый асбест, не обладающий выраженной канцерогенной активностью, и решение проблемы безопасности при его использовании основывается на разработке и внедрении комплексных профилактических мероприятий, предусматривающих, в первую очередь, поддержание концентрации аэрозоля в воздухе рабочей зоны на гигиенически допустимом уровне.

Существовавшие до недавнего времени в Республике Беларусь подходы к гигиеническому нормированию и оценке аэрозолей минеральных волокон в воздухе рабочей зоны не учитывали всех особенностей их биологического действия по сравнению с другими видами фиброгенной пыли, так как основаны на определении только массы пыли без учета респираторной фракции волокон, определяющих канцерогенное действие данного аэрозоля. Поэтому данные о содержании респираторных волокон в воздухе рабочей зоны предприятий по производству асбестоцементных изделий отсутствуют, что не позволяет провести комплексную оценку пылевого фактора, а также ограничивает возможности сравнения профессионального

риска, связанного с их воздействием, с результатами, полученными в других странах.

Вышеизложенное определяет необходимость совершенствования оценки пылевого фактора и разработки подходов к гигиенической оценке воздуха рабочей зоны, загрязненного аэрозолями минеральных волокон, предусматривающих одновременный учет респираторной фракции пыли, определяющей канцерогенные риски, и общей массы взвешенных частиц, определяющей их фиброгенный потенциал.

Цель исследования

Провести комплексные гигиенические исследования пылевого фактора в производстве асбестоцементных изделий и установить наличие связи между содержанием респираторных волокон и массовой концентрацией взвешенных частиц для актуализации методологии оценки воздуха рабочей зоны, содержащего минеральные волокнистые аэрозоли.

Материалы и методы

Исследования выполнены на базе ведущего в Республике Беларусь производства АЦИ на основе хризотилового асбеста — ОАО «Красносельскстройматериалы».

Для оценки пылевого фактора проведен анализ массовых концентраций пыли и содержания респираторных волокон в воздухе рабочей зоны производства асбестоцементных изделий. Исследование загрязнения воздуха рабочей зоны по массе взвешенных частиц проведено при помощи гравиметрического метода оценки содержания аэрозолей, обладающих фиброгенным действием [6]. Пробоподготовка и оптическая микроскопия образцов для определения количества респираторных волокон проводилась с использованием общих международных подходов, предложенных ВОЗ [7], Национальным институтом охраны труда

США [8], Управлением по вопросам охраны здоровья, техники безопасности и охраны труда Великобритании [9], Научно-исследовательским и проектно-конструкторским институтом асбестовой промышленности (Российская Федерация) [10].

Гармонизированная схема отбора проб воздуха включала одновременный отбор шести проб на мембранные многослойные фильтры из смеси эфиров и нитрата целлюлозы для последующего микроскопирования и определения количества респираторных волокон в пробе и трех проб на фильтры аэрозольные АФА-ВП20 для определения навески всей массы пыли. Отбор проб на мембранные фильтры проводился со скоростями: 0,5 л/мин, 1 л/мин, 2 л/мин, 3 л/мин, 4 л/мин, 5 л/мин, а отбор проб на фильтры аэрозольные АФА-ВП-20 со скоростью 20 л/мин. Всего отобрано 77 проб для определения количества респираторных волокон и 231 проба — для определения массовых концентраций пыли.

Для микроскопии подготовленных препаратов использовали фазово-контрастный метод и программное обеспечение для визу-

ализации изображения с возможностью выполнения линейных измерений объектов.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13. Для анализа связи между признаками использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции. Для построения моделей зависимости признаков использовали линейный регрессионный анализ и методы нелинейного анализа. Результаты исследования считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования позволили установить, что содержание волокон хризотилового асбеста в воздухе рабочей зоны по показателям массы взвешенных частиц не превышает гигиенических нормативов и колеблется от $0,20 \pm 0,004$ мг/м³ на рабочем месте стропальщика до $1,47 \pm 0,085$ мг/м³ — на рабочем месте дозировщика асбеста (таблица 1).

Таблица 1. Массовая концентрация пыли в воздухе рабочей зоны

Наименование рабочего места	n	мг/м ³	
		M ± m	min-max
Р. м. дозировщика асбеста	75	1,47 ± 0,085	0,44–1,89
Р. м. машиниста трубной машины	78	0,27 ± 0,025	0,16–0,63
Р. м. смесительщика	33	0,85 ± 0,113	0,27–1,11
Р. м. стропальщика	39	0,20 ± 0,004	0,19–0,23
Р. м. токаря по обработке асбестоцементных изделий	6	0,52 ± 0,003	0,51–0,53

В целом, анализ результатов микроскопии показал, что пыль в воздухе рабочей зоны характеризуется полидисперсным составом, частицы имеют различную окраску — от светлых тонов до непрозрачных, имеют неправильную полиморфную форму (столбики, кубы, кристаллы, чешуйки, волокна), с неровными, часто заостренными краями. Волокна асбеста выглядят подсвеченными в фазовом контрасте, представлены одиночными волокнами и располагаются пучками, часто прикреплены к зернистым частицам.

Морфологический анализ препаратов образцов пыли, отобранных из воздуха рабочей зоны цеха, также позволил выявить характерные особенности образования пылевого фактора на различных стадиях технологического процесса. Исследованные препараты, полученные из образцов пыли на рабочем

месте дозировщика асбеста, характеризуются наличием большого количества крупных зернистых частиц неправильной формы, покрывающих значительную часть поля зрения, а также волокон хризотила различных размерностей (рисунок 1).

Данные особенности морфологической картины обусловлены стадией технологического процесса — дозирование асбеста, которая сопровождается интенсивным пылеобразованием при расшивке мешков и заполнении дозаторов. На данной стадии производственного процесса в воздухе рабочей зоны обнаруживаются и наибольшие значения среднесменной концентрации взвешенных частиц, определяемых гравиметрическим методом. Высокая загрузка фильтра неволоконистыми пылевыми частицами обуславливает необходимость учета данного фак-

та при отборе проб и снижения общих объемов протягиваемого через фильтр воздуха для лучшей визуализации поля зрения при подсчете респираторных волокон на препарате.

Препараты, полученные при отборе проб воздуха на рабочем месте смесительщика, характеризуются меньшим количеством крупных зернистых частиц, однако в образцах обнаруживается большое количество мелких зерен пыли, которые также покрывают значительную площадь поверхности фильтра (рисунок 2).

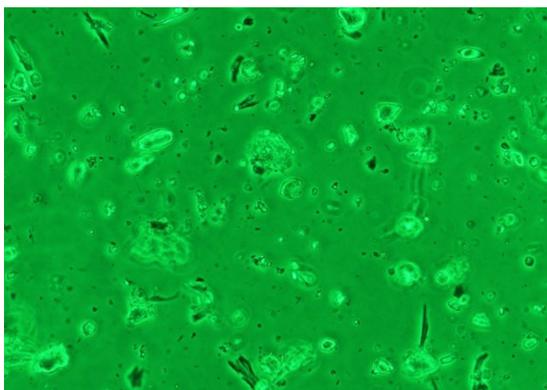


Рисунок 1. Препарат образца витающей пыли, отобранного из воздуха рабочей зоны дозировщика асбеста (объем пробы — 150 л, увеличение: ×400)

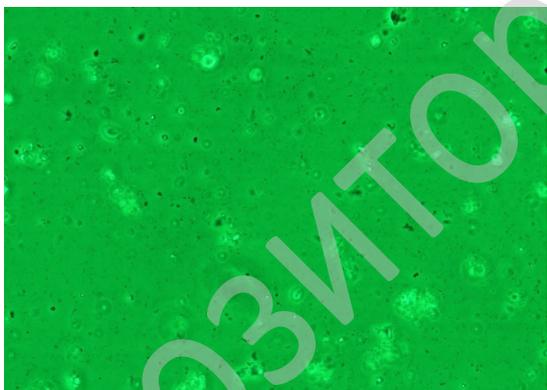


Рисунок 2. Препарат образца витающей пыли, отобранного из воздуха рабочей зоны смесительщика (объем пробы — 150 л, увеличение: ×400)

Уменьшение содержания более крупных фракций пыли и увеличение количества более мелких пылевых частиц также связано с технологическим процессом: распушка асбеста и перемешивание его с цементом происходит в турбосмесителях (закрытый технологический процесс), и пылевыделение в воздух рабочей зоны в основном происходит при осуществлении контроля через специальные шлюзы, а также в результате перемешивания воздушных масс в открытом пространстве цеха и вторичного пылеобразования.

Количество зернистых частиц на препаратах, полученных из образцов пыли на рабочем месте машиниста трубной машины, также было значительным (рисунок 3).

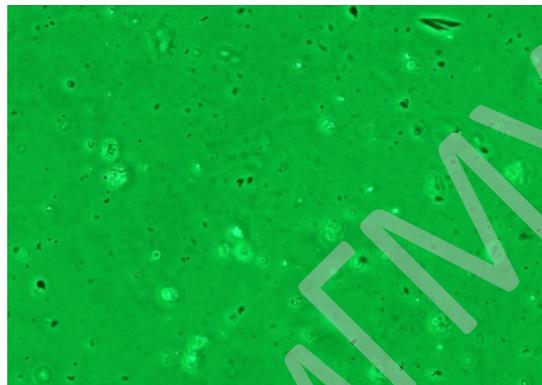


Рисунок 3. Препарат образца витающей пыли, отобранного из воздуха рабочей зоны машиниста трубной машины (объем пробы — 150 л, увеличение: ×400)

Кроме того, отмечаются неравномерные затемнения по всей поверхности фильтра, что, очевидно, связано со сменой технологического процесса на данном рабочем месте: в отличие от «сухого» пыления при растаривании мешков и получения смеси асбеста с цементом на рабочих местах дозировщика асбеста и смесительщика, на этапе формирования асбестоцементных труб машинист имеет дело с влажной асбестоцементной массой, что не исключает пылеобразования, в том числе вторичного.

Препараты, полученные из образцов пыли на рабочем месте токаря по обработке асбестоцементных изделий, характеризуются большим количеством мелких непрозрачных частиц в поле зрения и неравномерными затемнениями по всей поверхности фильтра, что также связано с процессом обточка асбестоцементных изделий, сопровождающейся образованием большого количества мелких пылевых частиц (рисунок 4).

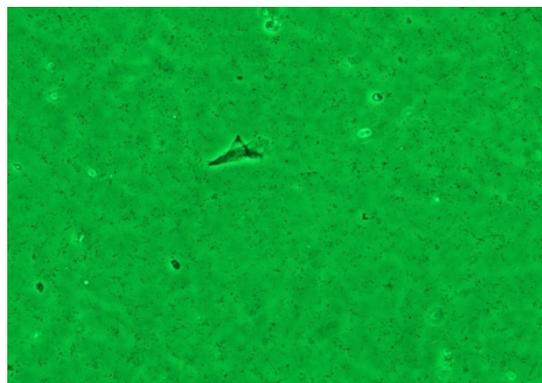


Рисунок 4. Препарат образца витающей пыли, отобранного из воздуха рабочей зоны токаря по обработке асбестоцементных изделий (объем пробы — 150 л, увеличение: ×400)

Концентрация респирательных волокон в воздухе рабочей зоны цеха составила от 0,20 ± 0,044 вол/см³ на рабочем месте машиниста

трубной машины до 1,13 ± 0,204 вол/см³ — на рабочем месте смесительщика (таблица 2).

Таблица 2. Концентрация респирательных волокон хризотила в воздухе рабочей зоны

Наименование рабочего места	n	вол/см ³	
		M ± m	min-max
Р. м. дозировщика асбеста	25	0,87 ± 0,083	0,35–1,61
Р. м. машиниста трубной машины	26	0,20 ± 0,044	0,06–1,14
Р. м. смесительщика	11	1,13 ± 0,204	0,20–2,37
Р. м. стропальщика	13	0,22 ± 0,066	0,04–0,78
Р. м. токаря по обработке асбестоцементных изделий	2	0,72 ± 0,133	0,59–0,85

Анализ зависимости концентрации респирательных волокон от концентрации массы взвешенных частиц позволил установить наличие положительной корреляционной связи умеренной силы ($r = 0,63$, $p < 0,001$). Однако коэффициент детерминации линейной модели зависимости (R^2) составляет 0,400. Это говорит о том, что доля вариации концентрации респирательных волокон, которую способна объяснить данная модель на основании концентрации массы взвешенных частиц, составляет 40,0 % (рисунок 5).

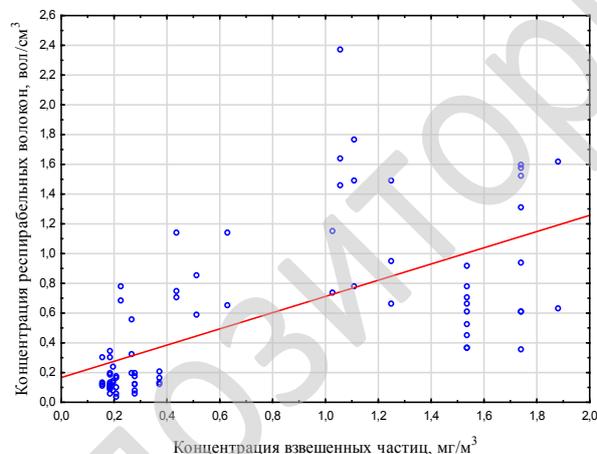


Рисунок 5. Линейная зависимость концентрации респирательных волокон хризотила от среднесменной концентрации массы взвешенных частиц

Полученная с помощью линейного регрессионного анализа модель зависимости статистически значима ($F = 49,99$, $p < 0,001$) и описывается уравнением:

$$y \text{ (вол/см}^3\text{)} = 0,167 + 0,545 \times x \text{ (мг/м}^3\text{)}$$

В результате нелинейной регрессии построена модель зависимости признаков с коэффициентом детерминации (R^2) 0,493 (рисунок 6).

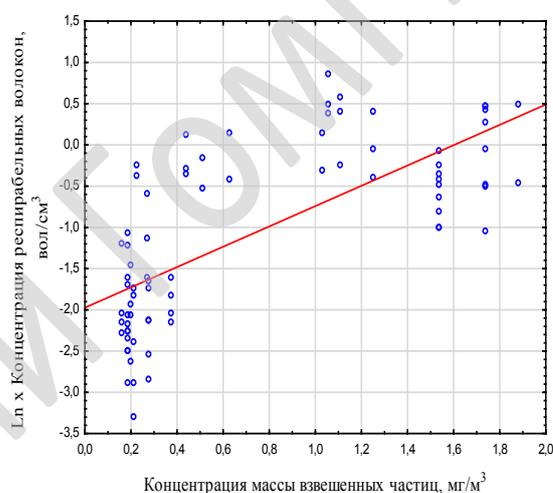


Рисунок 6. Модель нелинейной зависимости концентрации респирательных волокон хризотила от среднесменной концентрации массы взвешенных частиц

Полученная модель нелинейной зависимости статистически значима ($F = 74,92$, $p < 0,001$) и описывается уравнением:

$$y \text{ (вол/см}^3\text{)} = e - 1,974 + 1,232 \times x \text{ (мг/м}^3\text{)}$$

Заключение

Таким образом, проведенный анализ пылевого фактора в производстве строительных изделий на основе хризотилового асбеста позволил сделать следующие выводы.

Существует положительная корреляционная связь умеренной силы между концентрацией респирательных волокон хризотила в воздухе рабочей зоны цеха асбестоцементных изделий и концентрацией взвешенных частиц ($r = 0,63$, $p < 0,001$). Полученная с помощью линейного регрессионного анализа модель зависимости объясняет только 40,0 % вариации концентрации респирательных волокон хризотила на основании концентрации массы взвешенных частиц, что не

позволяет использовать данную модель для пересчета одних величин в другие.

Предложена нелинейная регрессионная модель зависимости концентрации респираторных волокон хризотила в воздухе рабочей зоны цеха асбестоцементных изделий и концентрацией взвешенных частиц с коэффициентом детерминации (R^2) 0,493, однако использование полученного уравнения регрессии для пересчета концентраций также недостаточно надежно.

Микроскопия препаратов образцов пыли, отобранных из воздуха рабочей зоны цеха асбестоцементных изделий, позволяет

определить характерную для различных стадий технологического процесса морфологическую картину, что представляется важным при оценке потенциального профессионального риска пылевого воздействия у работников разных профессий производства АЦИ.

Полученные результаты, характеризующие различия дисперсионного состава пыли на различных этапах технологического процесса, могут быть использованы при проектировании санитарно-технических систем очистки воздуха разных участков технологической цепи производства АЦИ.

Список литературы

1. Wagner GR. *Screening and surveillance of workers exposed to mineral dusts*. Geneva: WHO; 1996. 68 p.
2. Mandrioli D, Schlünssen V, Adam B, Cohen RA, Colosio C, Chen W, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of occupational exposure to dusts and/or fibres and of the effect of occupational exposure to dusts and/or fibres on pneumoconiosis. *Environ Int*. 2018;119:174-185. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.005>
3. Aleksynska M, Berg J, Foden D, Johnston H, Parent-Thirion A, Vanderleyden J. *Working conditions in a global perspective*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; Geneva: International Labour Organization; 2019. 196 p.
4. Furuya S, Chimed-Ochir O, Takahashi K, David A, Takala J. Global asbestos disaster. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 May;15(5):1000. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051000>
5. Gualtieri AF. Towards a quantitative model to predict the toxicity/pathogenicity potential of mineral fibers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;361:89-98. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.012>
6. Методические указания № 4436-87. Измерение концентрации аэрозолей преимущественно

фиброгенного действия: утв. М-вом здравоохранения СССР 18.11.1987. Москва, РФ; 1988. 28 с.

7. *Determination of airborne fiber number concentrations. A recommended method by phase-contrast optical microscopy (membrane filter method)*. Geneva: WHO; 1997. 53 p.

8. Asbestos and other fibers by PCM: method 7400. In: *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Manual of Analytical Methods*. 5th ed. [Electronic resource]. [Date of access: 2020 December 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdf/7400.pdf>

9. MDHS 59/2. Machine-made fibres. Airborne number concentration and classification by phase contrast light microscopy. In: *Methods for the Determination of Hazardous Substances: guidance* [Electronic resource]. [Date of access: 2020 December 4]. Available from: <http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs59-2.pdf>

10. МВИ М-1-2006. Методика выполнения измерений счетной концентрации волокон в атмосферном воздухе: утв. Ген. директором ОАО «Науч.-исслед. и проектно-конструкт. ин-т асбестовой промышленности». Асбест; 2006. 23 с.

References

1. Wagner GR. *Screening and surveillance of workers exposed to mineral dusts*. Geneva: WHO; 1996. 68 p.
2. Mandrioli D, Schlünssen V, Adam B, Cohen RA, Colosio C, Chen W et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of occupational exposure to dusts and/or fibres and of the effect of occupational exposure to dusts and/or fibres on pneumoconiosis. *Environ Int*. 2018;119:174-85. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.005>
3. Aleksynska M, Berg J, Foden D, Johnston H, Parent-Thirion A, Vanderleyden J. *Working conditions in a global perspective*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; Geneva: International Labour Organization; 2019. 196 p.
4. Furuya S, Chimed-Ochir O, Takahashi K, David A, Takala J. Global asbestos disaster. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):1000. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051000>
5. Gualtieri AF. Towards a quantitative model to predict the toxicity/pathogenicity potential of mineral fibers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;361:89-98. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.012>
6. Guidelines No 4436-87. Measurement of aerosol concentration with predominantly fibrogenic action:

approved by the USSR Ministry of Health on November 18, 1987. Moscow, RF; 1988. 28 p. (in Russ.)

7. *Determination of airborne fiber number concentrations. A recommended method by phase-contrast optical microscopy (membrane filter method)*. Geneva; 1997. 53 p.

8. Asbestos and other fibers by PCM: method 7400. In: *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Manual of Analytical Methods*. 5th ed. [Electronic resource]. [Date of access: 2020 December 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdf/7400.pdf>

9. MDHS 59/2. Machine-made fibres. Airborne number concentration and classification by phase contrast light microscopy. In: *Methods for the Determination of Hazardous Substances: guidance* [Electronic resource]. [Date of access: 2020 December 4]. Available from: <http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs59-2.pdf>

10. MVI M-1-2006. Methods for measuring the counting concentration of fibers in the atmospheric air: approved by the General Director of JSC «Scientific Research and the Design Institute for the Asbestos Industry». Asbest; 2006. 23 p. (in Russ.)

Информация об авторе / Information About the Author

Гутич Екатерина Андреевна, заведующий лабораторией гигиены труда, РУП «Научно-практический центр гигиены»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1910-6556>; e-mail: ekhutsich@gmail.com

Katsiaryna A. Hutsich, Head of the Occupational Hygiene Laboratory, Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Centre of Hygiene"; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1910-6556>; e-mail: ekhutsich@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гутич Екатерина Андреевна
e-mail: ekhutsich@gmail.com

Katsiaryna A. Hutsich
e-mail: ekhutsich@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 29.01.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 616.12-008.318-007-053.1-053.2

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-18>

Диагностика врожденного синдрома удлиненного интервала QT у 16-летней девочки

© Н. А. Скуратова^{1,2}, А. И. Зарянкина¹, А. А. Козловский¹, С. С. Ивкина¹¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь²Гомельская областная детская клиническая больница, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

В представленном клиническом случае у 16-летней девочки имели место клинические проявления врожденного синдрома удлиненного интервала QT в виде синкопе, которые изначально были приняты за эпилептический синдром, по поводу которого пациентка принимала противосудорожный препарат, имеющий свойство вторично удлинять интервал QT. Однако данные семейного анамнеза (внезапная смерть матери в молодом возрасте) в сочетании с типичными проявлениями заболевания и электрокардиографическими признаками (удлинение интервала QT на стандартной электрокардиограмме, пароксизмы веретенообразной желудочковой тахикардии, сопровождавшиеся синкопальными состояниями) позволили установить диагноз врожденного синдрома удлиненного интервала QT и имплантировать пациентке электрокардиостимулятор.

Ключевые слова: врожденный синдром удлиненного интервала QT, синкопе, веретенообразная желудочковая тахикардия, внезапная сердечная смерть, холтеровское мониторирование, дети.

Вклад авторов: Скуратова Н.А., Зарянкина А.И., Козловский А.А., Ивкина С.С.: 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: Скуратова НА, Зарянкина АИ, Козловский АА, Ивкина СС. Диагностика врожденного синдрома удлиненного интервала QT у 16-летней девочки. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):126–130. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-18>

Diagnosis of congenital long QT interval syndrome in a 16-year old girl

© Natalia A. Skuratova^{1,2}, Alla I. Zaryankina¹,
Alexandr A. Kozlovsky¹, Svetlana S. Ivkina¹¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus²Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ABSTRACT

The article presents a clinical case of a 16-year-old girl with clinical manifestations of congenital long QT interval syndrome in the form of syncope which were primarily diagnosed as epileptic syndrome for which the patient was taking anticonvulsant drugs having qualities of secondary prolongation of QT interval. At the same time, the data of family anamnesis (sudden death of the mother at a young age) in combination with typical manifestations of disease and electrocardiographic signs (prolonged QT interval measured from the standard electrocardiogram, paroxysms of spindle-shaped ventricular tachycardia accompanied with syncope conditions) made it possible to diagnose congenital long QT interval syndrome and implant an electric cardiac pacemaker.

Key words: congenital long QT syndrome, syncope, spindle-shaped ventricular tachycardia, sudden cardiac death, Holter monitoring, children.

Author contributions: Skuratova NA, Zaryankina NA, Kozlovsky AA, Ivkina SS: 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: Skuratova NA, Zaryankina NA, Kozlovsky AA, Ivkina SS. Diagnosis of congenital long QT interval syndrome in a 16-year old girl. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):126–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-18>

Введение

Одним из наиболее опасных заболеваний с риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС) аритмогенного генеза является синдром удлиненного интервала QT (СУИ-QT), при котором риск развития ВСС достигает 71 % [1, 3, 6].

Удлинение интервала QT — заболевание сердца, характеризующееся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), протекающее с приступами потери сознания, развитием полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» или фибриляцией желудочков [2, 7]. Врожденный СУИQT обусловлен мутациями в генах, кодирующих альфа- и бета-субъединицы ионных каналов мембраны кардиомиоцитов, а также специфические белки, осуществляющие внутриклеточную регуляцию ионных токов [2, 4]. Пируэтная (веретенообразная) тахикардия — это специфическая форма полиморфной ЖТ у пациентов с СУИQT, которая может привести к остановке сердца [7, 8]. На сегодняшний день выявлено 12 молекулярно-генетических вариантов СУИQT, которые различаются молекулярно-генетической основой, различным течением болезни, прогнозом, лечением. Наиболее часто распространены первые три варианта СУИQT, при этом для каждого типа характерны некоторые специфические особенности. При первом варианте синкопе возникают чаще при физической и эмоциональной нагрузке, в воде, и даже простое вхождение в воду может спровоцировать потерю сознания. При втором варианте провокатором приступа может быть резкий звук. При третьем варианте (он самый злокачественный и более редкий) наблюдаются синкопе, которые могут возникать во время покоя, ночью, во сне [2, 3, 9, 10]. При всех трех вариантах возможна остановка сердца [3, 5, 9, 10].

В некоторых случаях эпизоды синкопе часто диагностируются неправильно и расцениваются как обморок (вазовагальная реакция) или эпилептический приступ, при этом такие дети часто наблюдаются у невролога, получая противосудорожную терапию [1, 5, 11].

В диагностике данного заболевания важным аспектом является тщательно собранный семейный анамнез с уточнением наследственной предрасположенности, функционально-диагностическое обследование с использованием электрокардиограммы, где необходимо провести ручной расчет значений скорректированного интервала QT и выявить его удлинение, а также холтеровско-

го мониторингования, при котором возможно зарегистрировать потенциально угрожаемые нарушения ритма, совпадающие с клиническими событиями пациента. Для уточнения варианта синдрома используется молекулярно-генетическое тестирование.

Важным аспектом лечения на фоне сохранения высокого риска ВСС на фоне проводимой комбинированной терапии является имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) с функцией кардиовертера-дефибриллятора [3, 9, 10].

Случай из клинической практики

Пациентка Мария К., 16 лет, доставлена реанимационной бригадой в отделение анестезиологии и реанимации Гомельской областной детской клинической больницы. Состояние тяжелое, находится на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на фоне медикаментозной седации. Со слов отца, у девочки произошла внезапная потеря сознания, возникшая после сна, рано утром. При этом младшая сестра девочки обратила внимание на то, что на фоне полного благополучия сестра резко почувствовала себя плохо: дыхание стало малопродуктивным, в виде редких вздохов. На обращенную к ней речь не реагировала. Затем полностью прекратила дышать. Родители вызвали скорую медицинскую помощь, до приезда которой отец девочки оказывал первую реанимационную помощь. Прибывшей медицинской бригадой проводился комплекс сердечно-легочной реанимации (СЛР) в течение 15 минут с применением дефибрилляции (на мониторе пациента регистрировалась фибриляция желудочков).

Анамнез заболевания: пациентка болеет с 12 лет, при этом отмечено, что примерно 1 раз в 2 недели у нее случались эпизоды затрудненного дыхания, чаще по утрам. Подобные приступы отмечались неоднократно с 2018 года: утром перед просыпанием девочка запрокидывала голову, «закатывала» глаза, отмечались тонико-клонические судороги в конечностях и непроизвольное мочеиспускание (продолжительность приступа составляла 2–3 минуты). Ранее, год назад, девочка была обследована в неврологическом отделении Гомельской областной детской клинической больницы, где ей был выставлен клинический диагноз «Эпилептический синдром с наличием генерализованных тонико-клонических приступов перед просыпанием». По поводу данного заболе-

вания пациентка получала препарат «Депакин-Хроно». В анамнезе у пациентки имела место черепно-мозговая травма (ЧМТ), перенесенная один месяц назад. Со слов отца, у мамы пациентки были подобные приступы, один из таких эпизодов закончился летальным исходом женщины в возрасте 29 лет.

При поступлении состояние тяжелое. Медикаментозная седация. Патологической неврологической симптоматики нет. Дыхание аппаратное, ЧД — 16 в мин. В легких дыхание проводится во все отделы, ЧСС — 105 в 1 мин, АД — 125/80 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный.

ЭКГ: ритм синусовый, брадикардия, ЧСС — 57 уд/мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) вертикальная. Диффузные изменения в миокарде резко выраженные. Удлинение интервала QT (QTc = 599–572 мс).

Электронцефалография (ЭЭГ): нерезко выражена диффузная дезорганизация коркового ритма, признаки дисфункции срединных структур. Эпилептиформной и локальной патологической активности в ходе исследования не зарегистрировано.

Эхокардиография: малая аномалия развития сердца: аномальная хорда левого желудочка. Незначительное снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: данных об органическом поражении головного мозга на момент исследования не получено.

Общий анализ крови, общий анализ мочи: в пределах нормы.

Холтеровское мониторирование (ХМ): ритм синусовый, удлинение интервала QTc (при ручном измерении на фоне регулярного синусового ритма): при ЧСС 61/мин QTc = 591 мс, QTc = 589 мс на фоне инверсии зубца Т диффузного характера; при ЧСС 75/мин QTc = 610 мс, 577 мс. Частая парная полиморфная желудочковая экстрасистолия. Эпизоды веретенообразной желудочковой тахикардии (ЖТ), наиболее значимая ЖТ с максимальной ЧСС до 278/мин, продолжительностью до 2 мин 20 сек; клинически: синкопе, возникшее на фоне эмоционального беспокойства при беседе с лечащим врачом (ЖТ купирована введением лидокаина). Средняя ЧСС за сутки составила 75 уд/мин. Минимальная ЧСС — 54 уд/мин. Желудочковые экстрасистолы: 3959, из них одиночных — 2548, парных — 279, ЖТ — 72 эпизода аллоритмии по типу желудочковой бигеминии — 291. Количество интервалов QTc выше нормы (> 450 мс): 84,84 % (рисунки 1, 2).

На основании клинико-анамнестических и функционально-диагностических данных выставлен клинический диагноз: «Врожденный синдром удлиненного интервала QT с пароксизмами желудочковой тахикардии, синкопальными состояниями, состояние после клинической смерти на фоне пароксизма полиморфной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков».

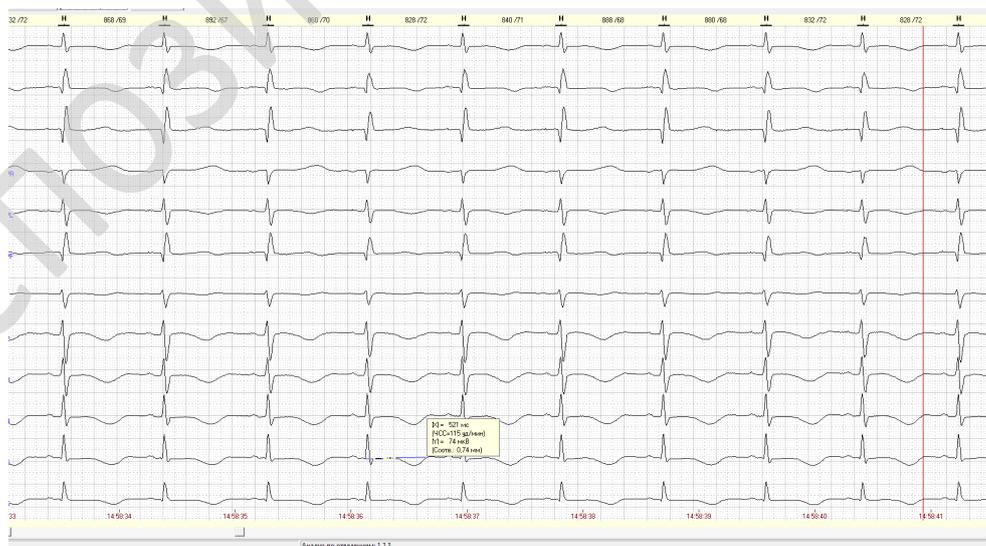


Рисунок 1. Удлинение интервала QT (QTc = 591 мс — по формуле Базетта, 589 мс — по формуле Фраммингема) на фоне инверсии зубца Т диффузного характера (фрагмент ХМ)



Рисунок 2. Эпизоды веретенообразной ЖТ с максимальной ЧСС до 278/мин в пароксизмах (фрагмент ХМ)

Пациентка транспортирована реанимационной бригадой в детский кардиохирургический центр, где диагноз был подтвержден и девочке был имплантирован ЭКС с функцией кардиовертера-дефибриллятора. Для лечения также назначены: магнеВ6, надолол с последующей коррекцией дозы в динамике. При выписке жалоб нет, проведено контрольное ХМ для оценки функции ритма сердца, девочка выписана домой под наблюдение кардиолога, педиатра с рекомендацией проведения молекулярно-генетической диагностики варианта СУИQT.

Заключение

В представленном клиническом случае у девочки имели место клинические проявления заболевания в виде синкопе, которые изначально были приняты за эпилептический синдром, по поводу которого пациентка принимала противосудорожный препарат. При этом известно, что медикаменты данной группы имеют свойство вторично удлинять интервал QT. Однако тщательный сбор анамнеза, при котором выявлен фактор неблагоприятной наследственности (у матери наблюдались подобные приступы, один из которых закончился внезапной смертью в возрасте 29 лет) в сочетании с типичными электрокардиографическими признаками болезни (удлинение интервала QT, пароксизмы веретенообразной желудочковой тахикардии при ХМ, сопровождавшиеся клиническими событиями (синкопе), с пере-

несенным состоянием клинической смерти), позволили установить диагноз врожденного СУИQT и имплантировать пациентке ЭКС.

Следует отметить, что заключительным этапом диагностики синдрома является молекулярно-генетическое тестирование, позволяющее выявить пораженный ген у 70–90 % лиц с признаками наследственного СУИQT. Однако, несмотря на свою высокую диагностическую значимость, генетический анализ не является панацеей и может давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. По данным зарубежных исследований, молекулярно-генетическое тестирование показано главным образом в случае, когда диагноз является вероятным и клинические данные указывают на поражение конкретного гена, а также в семьях, в которых имеется пробанд с ранее установленным генетическим дефектом [12, 13].

В представленном случае важно обследование всех членов семьи с целью профилактики ВСС, а также обучение родственников правилам оказания сердечно-легочной реанимации. При назначении пациентам лекарственных препаратов, потенциально способных удлинять интервал QT, необходимо проводить контроль ЭКГ до и в процессе лечения, при этом необходимо учитывать дозу, длительность приема медикамента, а также клинические данные. Прогноз в случае своевременной диагностики и адекватного лечения данного заболевания благоприятный.

Список литературы

1. Беляева ЛМ. *Педиатрия. Курс лекций*. Москва, РФ: Мед. Лит; 2011. 568 с.
2. Белялов ФИ. *Аритмии сердца*. Иркутск, РФ: РИО ИГМАПО; 2014. 352 с.
3. Бокерия, ЛА. *Внезапная сердечная смерть*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 267 с.
4. Крек ВВ. *Руководство по неотложным состояниям у детей*. Москва, РФ: Медицинская литература; 2012. 624 с.
5. Леонтьева МВ. Новые возможности диагностики синкопальных состояний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2005;1:23-27.
6. Макаров ЛМ. Распространённость внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста в крупном мегаполисе. *Кардиология*. 2014;3:35–40.
7. Макаров ЛМ. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(2):6–71. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71>
8. Михайлов ВМ. *Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, стел-тест, ходьба*. Иваново, РФ: А-Гриф; 2005. 440 с.
9. Школьниковая МА. *Первичный, наследственный синдром удлиненного интервала QT*. Москва, РФ: Медпрактика; 2001. 45 с.
10. Школьниковая МА. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная сердечная смерть у детей. *Вестник аритмологии*. 2000;18:57–58.
11. Чучин МЮ. Неэпилептические пароксизмы в детском возрасте. *Педиатрия*. 2005;84(6):32.
12. Liu JF, Jons C, Moss AJ. International Long QT Syndrome Registry. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *JACC*. 2011;57:941–950. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.025>
13. Roden DM. Long-QT Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:169–176. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0706513>

References

1. Belyaeva LM. *Pediatrics*. Lecture course. Moscow, RF: Med. Lit; 2011. 568 p. (In Russ.)
2. Belyalov FI. *Arrhythmias of the heart: monograph*. Irkutsk, RF: RIO IGMAPO; 2014. 352 p. (In Russ.)
3. Bokeria LA. *Sudden cardiac death*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2011. 267 p. (In Russ.)
4. Crack ВВ. *A guide to pediatric emergencies: a guide*. Moscow, RF: Medical literature; 2012. 624 p. (In Russ.)
5. Leontieva MV. New possibilities for the diagnosis of syncope in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2005;1:23–27. (In Russ.)
6. Makarov LM. The prevalence of sudden cardiac death in young people in a large metropolitan area. *Cardiology*. 2014;3:35–40. (In Russ.)
7. Makarov LM. National Russian guidelines for the application of the Holter monitoring technique in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(2):6–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71>
8. Mikhailov VM. *Exercise testing under ECG control: bicycle ergometry, treadmill test, step test, walking*. Ivanovo, RF: A-Grif; 2005. 440 p. (In Russ.)
9. Shkolnikova MA. *Primary, hereditary syndrome of long QT interval*. Moscow, RF: Medpraktika; 2001.45 p. (In Russ.)
10. Shkolnikova MA. Life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death in children. *Arrhythmology Bulletin*. 2000;18:57–58. (In Russ.)
11. Chuchin MJ. Non-epileptic paroxysms in childhood. *Pediatrics*. 2005;84(6):32. (In Russ.)
12. Liu JF, Jons C, Moss AJ. International Long QT Syndrome Registry. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *JACC*. 2011;57:941–950. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.025>
13. Roden DM. Long-QT Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:169–176. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0706513>

Информация об авторах / Information About the Authors

Скуратова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-5215>; e-mail: nataliaskuratova@mail.ru

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

Козловский Александр Александрович, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2305>; e-mail: peditrics@gsmu.by

Ивкина Светлана Степановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2754-2216>; e-mail: peditrics@gsmu.by

Natalia A. Skuratova, PhD (Med), Associate Professor at the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-5215>; e-mail: nataliaskuratova@mail.ru

Alla I. Zaryankina, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>; e-mail: peditrics@gsmu.by

Alexandr A. Kozlovsky, PhD (Med), Associate Professor at the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2305>; e-mail: peditrics@gsmu.by

Svetlana S. Ivkina, PhD (Med), Associate Professor at the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2754-2216>; e-mail: peditrics@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Скуратова Наталья Александровна
e-mail: nataliaskuratova@mail.ru

Natalia A. Skuratova
e-mail: nataliaskuratova@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 12.01.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.03.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 616.12-008.46-036

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-19>

Клиническое наблюдение пациента с хронической сердечной недостаточностью после имплантации мезенхимальных стволовых клеток в амбулаторной практике

© О. Л. Никифорова¹, Л. Н. Приходько², П. Н. Ковальчук¹¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь²Гомельская городская центральная поликлиника, филиал № 12, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

В статье представлен случай успешного применения мезенхимальных стволовых клеток в клинической практике. Проведен анализ литературных источников по данной теме, клинических данных, результатов лабораторных исследований.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, миокард.

Вклад авторов: Никифорова О.Л., Приходько Л.Н., Ковальчук П.Н.: сбор и обработка материала по клиническому случаю, редактирование, обсуждение альтернативных методов лечения заболевания, описание самого клинического случая, обсуждение полученных 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: Никифорова ОЛ, Приходько ЛН, Ковальчук ПН. Клиническое наблюдение пациента с хронической сердечной недостаточностью после имплантации мезенхимальных стволовых клеток в амбулаторной практике. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):131–139. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-19>

Clinical observation of a patient with chronic heart failure after mesenchymal stem cell implantation in outpatient conditions

© Olga L. Nikiforova¹, Larisa N. Prikhodko², Petr N. Kovalchuk¹¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus²Gomel Central City Out-Patient Clinic, Branch No. 12, Gomel, Belarus

ABSTRACT

The article presents a case of a successful application of mesenchymal stem cells in clinical practice and provides an analysis of literature sources on this topic, clinical data, and results of laboratory studies.

Key words: mesenchymal stem cells, myocardium.

Author contributions: Nikiforova OL, Prikhodko LN, Kovalchuk PN: collection and processing of material on a clinical case, editing, discussion of alternative methods of treatment of the disease, description of the clinical case itself, discussion of the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Nikiforova OL, Prikhodko LN, Kovalchuk PN. Clinical observation of a patient with chronic heart failure after mesenchymal stem cell implantation in outpatient conditions. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):131–139. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-19>

Введение

Согласно данным Национального статистического комитета Республики Беларусь за

2019 год умерло 120470 человек. Лидирующее место по причинам смертности занимают болезни системы кровообращения — 71017 че-

ловек, из них лиц трудоспособного возраста — 8430 [1]. Наиболее актуальной из болезней системы кровообращения в настоящее время является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). ХСН является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний как воспалительной, так и невоспалительной природы [2]. Основным направлением для более эффективного лечения пациентов, снижения инвалидизации и смертности от ХСН является выявление ранних стадий заболевания, а также выявление пациентов со скрытой формой ХСН, которая составляет до 70 % в структуре ХСН [3]. Несмотря на достижения современной медицины, с каждым годом увеличивается количество пациентов с ХСН.

Единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью является трансплантация сердца. Первая пересадка сердца в Республике Беларусь была проведена на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (ГУ «РНПЦ «Кардиология») в 2009 году. В 2018 году проведена уже 41 операция по трансплантации сердца [4]. Но несмотря на огромные успехи в трансплантологии существует и целый ряд проблем: дефицит донорских органов, требуется высокая квалификация медицинского персонала, продолжительная реабилитация, высокая стоимость операции и другие факторы, не позволяющие полностью удовлетворить потребность в трансплантации сердца. Таким образом, возникла необходимость в разработке альтернативных подходов и методов лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Одним из таких методов является имплантация в миокард мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга.

Достижения последних десятилетий позволили создать новую отрасль медицины — регенеративную медицину, которая активно внедряет методы клеточной терапии во все сферы научно-практической деятельности [5].

Клеточная терапия представляет собой использование живых клеток различного происхождения, которые при введении в организм пациента активно функционируют и способствуют улучшению функции органа или ткани либо восстановлению или замене утраченной функции [6]. МСК способны напрямую замещать поврежденные клетки, изменять клеточное микроокружение путем секреции различных факторов, а кроме того служат важнейшим источником факторов роста и цитокинов, принимающих участие в регуляции регенерации тканей [7].

Пожалуй, одним из самых важных направлений применения МСК является использование стволовых клеток в кардиологии. Опубликовано множество работ, посвященных антиапоптотическому, противовоспалительному, проангиогенному воздействию МСК на миокард [8].

Первые работы появились еще в 1999 году, в них было показано, что обработка мезенхимальных стволовых клеток 5-азациитидином приводит их к дифференцировке в кардиомиоцитоподобные клетки, которые способны спонтанно сокращаться в культуре [9]. Среди МСК костного мозга выделяют две популяции клеток: популяцию гемопоэтических стволовых клеток, они способны пролиферировать и дифференцироваться в элементы красной и белой крови, и популяцию стромальных клеток, которые могут дифференцироваться в кардиомиоциты [10].

Выделяют следующие способы введения МСК в поврежденную сердечную ткань: внутривенно, интрамурально, трансэндокардиально, интракоронарно. Наиболее эффективным методом доставки МСК в миокард является интрамуральное введение. По данным В.П. Шахова, внутривенное введение МСК практически не влияет на процесс развития атеросклероза после коронароокклюзии, не предотвращает развития гипертрофии миокарда и снижения его функциональных свойств. Их количество составляло около 1–2 %, тогда как интрамуральное введение МСК повышало этот показатель до 33–35 %, следовательно, интрамуральное введение является наиболее оптимальным методом доставки МСК в миокард [11].

На нескольких экспериментальных моделях инфаркта миокарда была доказана регенерация ткани и улучшение функционального состояния миокарда после трансплантации МСК костного мозга [8]. S.Tomita et al. в своем исследовании доказали, что МСК, предварительно обработанные 5-азациитидином, успешно интегрировались в ткань миокарда и были способны к полноценной дифференцировке в кардиомиоциты в модели ткани миокарда свиней [12].

Первым клиническим применением МСК в кардиологии называют использование их в исследовании, начатом во Франции в 2000 г. для лечения инфаркта миокарда. При операции на открытом сердце пациентам вводили выращенные в культуре аутологичные скелетные миобласты в зону инфаркта и перифарктную зону. В этом исследовании получены отдаленные результаты, доказыва-

ющие увеличение фракции выброса и улучшение симптоматики.

Польские клиницисты трансплантировали МСК десяти пациентам с острым инфарктом миокарда. Авторы констатируют безопасность процедуры и отмечают, что спустя 5 месяцев после инфаркта миокарда у всех пациентов наблюдали увеличение фракции выброса левого желудочка. Но авторы подчеркивают, что представленные материалы являются недостаточными для оценки эффективности и касаются только переносимости предлагаемого метода лечения [13].

В 2003 году российскими клиницистами также было проведено экспериментальное лечение восьми пациентов с сердечной недостаточностью, которым была выполнена трансплантация аутологичных МСК, шести пациентам МСК были введены интракоронарно, а двум — интрамурально, непосредственно в зону постинфарктного кардиосклероза. Через месяц после трансплантации МСК было выявлено улучшение региональной перфузии и диастолической функции миокарда. Важным результатом данного исследования является констатация того факта, что МСК, введенные интракоронарно, остаются в бассейне коронарной артерии, через которую осуществлялось их введение. Также у наблюдаемых четырех пациентов в течение месяца наблюдалась положительная динамика изменения показателей клинического состояния [14].

Случай из клинической практики

Пациент М., 51 год, наблюдается в ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника» (ГЦГП), филиал № 12 с 1989 года. Из анамнеза жизни: вредные привычки отрицает, аллергоанамнез, наследственность не отягощены. Анамнез заболевания: в 2004 году поставлен на диспансерный учет врачом-терапевтом с диагнозом: «Артериальная гипертензия (АГ) II степени, риск II», в 2016 году — «Ишемическая болезнь сердца (ИБС): атеросклеротический кардиосклероз, полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), H_1 (NYHA I)». С 2016 года наблюдался врачом-кардиологом учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» (У «ГОККЦ») по поводу АГ II степени, риск III. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, полная блокада ЛНПГ, H_1 (NYHA I). Общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (БАК) — без патологии. Электрокар-

диограмма (ЭКГ) от 04.03.2016 г.: ритм синусовый, ЧСС — 89 ударов в мин., электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево, полная блокада ЛНПГ. Пациенту назначено лечение: бисопролол 5 мг ½ таблетки 1 раз в день, лизинар 5 мг днем, аторвастатин 10 мг вечером, кардиомагнил 75 мг вечером, триметазидин MR 35 мг по 1 таблетке 2 раза в день курсом 2 месяца.

Ухудшение состояния отмечает в ноябре 2017 года, когда у пациента появились жалобы на перебои в работе сердца, тяжесть в грудной клетке, одышку в покое, выраженную слабость. Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) пациент доставлен в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ГУЗ «ГТКБ СМП»), где находился на лечении в кардиологическом отделении с диагнозом: «АГ II степени, риск IV. Гипертоническое сердце. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, полная блокада ЛНПГ. Недостаточность митрального клапана (НМК) 2-й степени, трикуспидального клапана (НТК) — 1–2-й степени. Вторичная кардиомиопатия. Сердечная астма от 28.10.2017 г. (купирована). Экстрасистолия, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) (по ХМ ЭКГ 31.10.2017 г.), H_{2a} (NYHA III)». ОАК, ОАМ, БАК 0 без патологии. ЭКГ от 28.10.2017 г.: синусовая тахикардия, ЧСС — 96 ударов в мин., ЭОС отклонена влево, полная блокада ЛНПГ, увеличение нагрузки на оба предсердия. Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) от 23.11.2017 г. — в таблице 1, холтеровского мониторирования (ХМ ЭКГ) от 31.10.2017 г. — в таблице 2. УЗИ органов брюшной полости (ОБП) от 02.11.2017 г.: синусные кисты левой почки. Пациенту назначено продолжить лечение препаратами: аспикард 75 мг на ночь, спиронолактон 25 мг в обед, фуросемид 40 мг ¼ таблетки ежедневно утром, бисопролол 2,5 мг утром.

Кардиологом поликлинического отделения У «ГОККЦ» направлен на стационарное лечение. При поступлении пациент предъявлял жалобы на одышку при выполнении обычной физической нагрузки, слабость, быструю утомляемость, снижение физической активности, ощущение «перебоев» в работе сердца. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, телосложение правильное, гиперстеническое. ИМТ — 29 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов нет, частота дыхания (ЧД) —

17 в минуту. При аускультации сердца тоны приглушены, ритмичны, акцент II тона над аортой, частая экстрасистолия. ЧСС — 82 удара в минуту, АД — 140/80 мм рт. ст., живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень — перкуторно края реберной дуги, селезенка не пальпируется, периферических отеков нет, стул регулярный, оформленный, мочеиспускание регулярное, безболезненное. Пациенту выставлен диагноз: «Дилатационная кардиомиопатия (КМП). НМК 2-й степени, НТК 1–2-й степени. Полная блокада ЛНПГ. Частая желудочковая экстрасистолия, в том числе парная. Пароксизмальная ЖТ (по ХМ ЭКГ от 31.10.2017 г.), H_{2A} (NYHA II–III), АГ II степени, риск IV. Дислипидемия». ОАК, ОАМ — без патологии. БАК от 01.12.2017 г.: общий белок — 59 г/л, АЛТ — 24 Ед/л, АСТ — 22 Ед/л, общий билирубин — 17,7 мкмоль/л, глюкоза — 5,1 ммоль/л, мочевины — 8,7 ммоль/л, креатинин — 79 мкмоль/л, холестерин — 5,0 ммоль/л, K^+ — 4,5 ммоль/л, Na^+ — 147 ммоль/л, Cl^- — 110 ммоль/л, МВ КФК — 29 Ед/л. ЭКГ от 01.12.2017 г.: ритм синусовый, ЧСС — 80 ударов в мин., ЭОС отклонена влево, полная блокада ЛНПГ, нагрузка на ЛП.

18.12.2017 г. пациенту выполнено инвазивное исследование — коронарография правой коронарной артерии (ПКА) + левой коронарной артерии (ЛКА). Результат исследования: ЛКА: ствол — бифуркация. ПМЖВ, ОВ — без особенностей. ПКА — без особенностей. Назначена консервативная терапия: аспикард 75 мг вечером, карведилол 12,5 мг 2 раза в день, рамирил 5 мг в обед, фуросемид 40 мг утром, спиронолактон 25 мг в обед, липромак 20 мг вечером.

08.01.2018 года пациент консультирован в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (ГУ «РНПЦ «Кардиология»), где выставлен диагноз: «Дилатационная КМП. Относительная недостаточность МК с регургитацией 2-й степени, НТК 1–2-й степени. Полная блокада ЛНПГ. Желудочковая экстрасистолия, неустойчивый пароксизм ЖТ (по ХМ ЭКГ от 31.10.2017 г.), H_{2A} (NYHA ФК II–III). АГ II степени, риск IV». Пациенту 11.01.2018 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением. Заключение: МР-признаки КМП неишемического генеза. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Данные ЭхоКГ от 05.02.2018 г. — без выраженной динамики по сравнению с ЭхоКГ от 23.11.2017 г. Рекомендовано продолжить консервативную терапию: аспика-

рд 75 мг после ужина, аторвастатин 20 мг вечером, карведилол 12,5 мг 2 раза в день, рамирил 5 мг по ½ таблетки 2 раза в день 1 неделю, далее 5 мг утром и 2,5 мг вечером 2 недели, далее 5 мг 2 раза в день под контролем АД, спиронолактон 25 мг после завтрака, диурер 5 мг утром. Пациент направлен в лабораторию ХСН ГУ «РНПЦ «Кардиология».

С 13.06.2018 по 15.06.2018 года пациент находился на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ «Кардиология», где 14.06.2018 года проведен забор костного мозга из гребня подвздошной кости с целью выращивания МСК. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

С 10.08.2018 по 16.08.2018 года пациент повторно находился на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ «Кардиология» с диагнозом: «Дилатационная КМП. Относительная недостаточность МК с регургитацией 2–3-й степени, НТК 2-й степени. Полная блокада ЛНПГ. Желудочковая экстрасистолия, неустойчивый пароксизм ЖТ (по ХМ ЭКГ от 31.10.2017 г.), H_{2A} (NYHA ФК II–III). Имплантация МСК (14.08.2018 г.). АГ II степени, риск IV». ОАК, ОАМ — без патологии. БАК от 10.08.2018 г.: общий белок — 76 г/л, АЛТ — 25 Ед/л, АСТ — 24 Ед/л, общий билирубин — 19,7 мкмоль/л, глюкоза — 5,7 ммоль/л, мочевины — 5,0 ммоль/л, креатинин — 64,6 мкмоль/л, общий холестерин — 3,9 ммоль/л, триглицериды — 2,22 ммоль/л, α -ХС ЛПВП — 0,97 ммоль/л, β -ХС ЛПНП — 2,14 ммоль/л, КА — 3,0; K^+ — 4,3 ммоль/л, Na^+ — 139 ммоль/л, Cl^- — 105 ммоль/л, МВ КФК — 29,3 нг/мл, миоглобин — 42 нг/мл, Hb1C — 6,3 %, АЧТВ — 22 сек, Тр. время — 8 сек, Протр. время — 10,5 сек, МНО — 0,89, фибриноген А — 3,0 г/л. ЭКГ от 10.08.2018 г.: ритм синусовый, ЧСС — 88 ударов в мин., ЭОС отклонена влево, полная блокада ЛНПГ, нагрузка на ЛП. ЭхоКГ от 13.08.2018 г. — без выраженной динамики по сравнению с ЭхоКГ от 05.02.2018 г.

14.08.2018 г. пациенту проведена операция имплантации МСК интракоронарно, послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольной ЭхоКГ от 15.08.2018 г. дополнительной жидкости в перикарде и плевральных полостях не лоцируется. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, назначено продолжить прием следующих препаратов: аспикард 75 мг после ужина, карведилол 25 мг по ½ таблетки утром и вечером с дальнейшим титрованием дозы до максимально переносимой целевой под контролем АД, спиронолактон 25 мг по

1 таблетке утром, при нарастании одышки добавить торасемид 5 мг утром.

Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом с диагнозом: «Дилатационная КМП. Относительная недостаточность МК с регургитацией 2-й степени, НТК 2-й степени. Полная блокада ЛНПГ. Желудочковая экстрасистолия, неустойчивый пароксизм ЖТ (по ХМ ЭКГ от 31.10.2017 г.), Н2А (НУНА ФК II-III). Имплантация МСК (14.08.2018 г.). АГ II степени, риск IV» осуществлялась врачом-кардиологом ГУЗ «ГЦГП», филиал № 12, проводился контроль показателей лабораторно-инструментальных методов исследований, коррекция лечения. ОАК, ОАМ — без патологии. БАК от 14.12.2018 г.: общий белок — 71,9 г/л, АЛТ — 25 Ед/л, АСТ — 29 Ед/л, общий билирубин — 15,3 мкмоль/л, глюкоза — 5,9 ммоль/л, мочевины — 4,5 ммоль/л, креатинин — 89 мкмоль/л, общий холестерин — 3,8 ммоль/л, триглицериды — 1,72 ммоль/л, ЛПВП — 0,95 ммоль/л, ЛПНП — 1,88 ммоль/л, КА — 3,0; К+ — 4,5 ммоль/л, Na+ — 140 ммоль/л, Cl- — 108 ммоль/л. ЭКГ от 14.12.2018 г.: ритм синусовый, ЧСС — 68 ударов в мин., ЭОС отклонена влево, полная блокада ЛНПГ, нагрузка на ЛП. Выполнялась ЭхоКГ 21.12.2018 г. (данные в таблице 1), а также ХМ ЭКГ 02.01.2019 г. (данные в таблице 2). Пациент получал консервативную терапию: аспикард 75 мг после ужина, карведилол 25 мг по 1 таблетке 2 раза в день под контролем АД, спиронолактон 25 мг по 1 таблетке утром.

Также пациент успешно прошел курс реабилитации в отделении медицинской реабилитации пациентов кардиологического и онкологического профиля ГУ «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» (ГУ «ГОКГИОВ») с 15.03.2019 по 28.03.2019 года с диагнозом: «Дилатационная КМП. Относительная недостаточность МК с регургитацией 2-й степени, НТК 1-й степени. Полная блокада ЛНПГ. Желудочковая экстрасистолия (в анамнезе), пароксизм наджелудочковой тахикардии (по ХМ ЭКГ от 02.01.2019 г.), Н2А (НУНА ФК II). Имплантация МСК (14.08.2018 г.). АГ II степени, риск IV. Нарушение толерантности к углеводам». ОАК, ОАМ — без патологии. БАК от 18.03.2019 г.: общий белок — 69,2 г/л, АЛТ — 39 Ед/л, АСТ — 35 Ед/л, общий билирубин — 17,0 мкмоль/л, глюкоза — 6,5 ммоль/л, мочевины — 7,0 ммоль/л, креа-

тинин — 80 мкмоль/л, общий холестерин — 3,4 ммоль/л, триглицериды — 1,48 ммоль/л, ЛПВП — 0,99 ммоль/л, ЛПНП — 1,7 ммоль/л, КА — 2,4; К+ — 4,9 ммоль/л, Na+ — 142 ммоль/л, Cl- — 106 ммоль/л. Тест толерантности к глюкозе от 20.03.2019 г.: 640 — 3,8 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки — 7,8 ммоль/л. ЭКГ от 26.03.2019 г.: ритм синусовый, умеренная синусовая брадикардия — 56 ударов в мин., ЭОС отклонена влево, полная блокада ЛНПГ, признаки нагрузки на ЛП. 25.03.2019 г. проведена ЭхоКГ, данные без динамики по сравнению с данными ЭхоКГ от 21.12.2018 г. Пациент продолжил прием лекарственных препаратов: аспикард 75 мг вечером, аторвастатин 10 мг после ужина, карведилол 12,5 мг 2 раза в день, рамиприл 5 мг утром, спиронолактон 25 мг утром.

Затем наблюдение за пациентом снова осуществлялось врачом-кардиологом ГУЗ «ГЦГП», филиал № 12. Пациент отмечает улучшение самочувствия на фоне лечения, при выполнении обычной физической нагрузки беспокоит небольшая одышка. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД — 16 в минуту, тоны сердца приглушены, ритмичны, акцент II тона над аортой, ЧСС — 65 ударов в минуту, АД — 130/80 мм. рт. ст., живот мягкий, безболезненный при пальпации, периферических отеков нет, стул регулярный, оформленный, мочеиспускание регулярное, безболезненное. Пациенту выставлен диагноз: «Дилатационная КМП. Относительная недостаточность МК с регургитацией 1-2-й степени, НТК 1-й степени. Полная блокада ЛНПГ. Редкие одиночные и парные желудочковые экстрасистолы, 2 неустойчивых эпизода ЖТ (по Лауну 4А-Б) (по ХМ ЭКГ 18.12.2019 г.). Н2А (НУНА ФК II). Имплантация МСК (14.08.2018 г.). АГ II степени, риск IV. Нарушение толерантности к углеводам». Проводился контроль общеклинических, биохимических показателей, ЭхоКГ 23.12.2019 г. (данные в таблице 1), 09.12.2020 г. (данные в таблице 1) и ХМ ЭКГ 18.12.2019 г., 21.12.2020 г. (данные в таблице 2). УЗИ ОБП от 13.01.2020 г.: эхопризнаки диффузных изменений печени, синусные кисты почек. ОАК, ОАМ — без патологии. БАК от 28.12.2020 г.: общий белок —

62,3 г/л, АЛТ — 27 Ед/л, АСТ — 25 Ед/л, общий билирубин — 17,7 мкмоль/л, глюкоза — 6,3 ммоль/л, мочевины — 5,3 ммоль/л, креатинин — 99 мкмоль/л, общий холестерин — 4,0 ммоль/л, триглицериды — 1,97 ммоль/л, ЛПВП — 1,19 ммоль/л, ЛПНП — 1,91 ммоль/л, КА — 2,4; К⁺ — 4,9 ммоль/л, Na⁺ — 1423 ммоль/л, Cl⁻ — 105 ммоль/л. ЭКГ

от 23.10.2019 и 28.12.2020 г.: ритм синусовый, ЧСС — 68 ударов в мин., ЭОС отклонена влево, полная блокада ЛНПГ. Пациент постоянно получает консервативную терапию: аспикард 75 мг вечером, аторвастатин 10 мг после ужина, карведилол 12,5 мг 2 раза в день, рамиприл 5 мг утром, спиронолактон 25 мг утром.

Таблица 1. Динамика показателей ЭхоКГ пациента до и после имплантации МСК

Показатель	До операции имплантации МСК		После операции имплантации МСК		
	23.11.2017	13.08.2018	21.12.2018	23.12.2019	09.12.2020
Аорта: диаметр на уровне АоК	39 мм	41 мм	41 мм	37 мм	36 мм
Аорта: в восходящем отделе	38 мм	35 мм	34 мм	34 мм	34 мм
ЛП: передне-задний размер	50 мм	53 мм	49 мм	47 мм	48 мм
ЛЖ (В-режим): КДО, мл	359	369	333	328	329
ЛЖ (В-режим): КСО, мл	249	258	228	174	181
ЛЖ (В-режим): УО, мл	104	111	105	154	148
ЛЖ (В-режим): ФВ, %	29	30	32	47	45
ПЖ: передне-задний размер	38 мм	35 мм	32 мм	30 мм	31 мм
АоК: фиброз/кальциноз створок	нет/нет	нет/нет	нет/нет	нет/нет	нет/нет
АоК: максимальная скорость (систола)	1,08 м/с	1,2 м/с	1,23 м/с	1,4 м/с	1,3 м/с
АоК: максимальный градиент (систола)	5,9 мм Hg	6 мм Hg	6,05 мм Hg	6,8 мм Hg	6,4 мм Hg
АоК: регургитация	нет	нет	нет	нет	нет
МК: фиброз/кальциноз створок	есть/нет	есть/нет	есть/нет	есть/нет	нет/нет
МК: максимальный градиент (диастола)	4 мм Hg	4 мм Hg	1,21 мм Hg	0,92 мм Hg	1,0 мм Hg
МК: максимальная скорость (диастола)	0,5/0,8	0,5/0,9	0,4/1,0	0,6/0,9	0,6/0,8
МК: регургитация	2-я степень	2-3-я степень	2-я степень	1-2-я степень	1-2-я степень
КЛА: максимальная скорость (систола)	1,08 м/с	1,1 м/с	1,09 м/с	0,8 м/с	0,7 м/с
КЛА: максимальный градиент (систола)	4,6 мм Hg	5 мм Hg	3,75 мм Hg	2,56 мм Hg	2,0 мм Hg
КЛА: регургитация	нет	нет	нет	нет	нет
ДЛА среднее	38 мм Hg	38,5 мм Hg	34,8 мм Hg	32,4 мм Hg	32 мм Hg
ТК: фиброз/кальциноз	нет/нет	нет/нет	нет/нет	нет/нет	нет/нет
ТК: максимальный градиент (диастола)	1,5 мм Hg	1,6 мм Hg	0,8 мм Hg	0,6 мм Hg	0,62 мм Hg
ТК: максимальная скорость (диастола)	0,6/0,3	0,6/0,4	0,5/0,3	0,5/0,4	0,7/0,4
ТК: регургитация	1-2-я степень	2-я степень	2-я степень	1-я степень	1-я степень
Перикард	не изменен	не изменен	не изменен	не изменен	не изменен

Таблица 2. Динамика показателей ХМ ЭКГ пациента до и после имплантации МСК

Показатель	До операции имплантации МСК	После операции имплантации МСК		
	31.10.2017	02.01.2019	18.12.2019	21.12.2020
Всего комплексов	101627	103634	102614	108473
Минимальная ЧСС	46	45	43	50
Средняя ЧСС	69	78	75	77
Максимальная ЧСС	114	130	113	113
Брадикардия, продолжительность	30 эпизодов, 00.05.31	13 эпизодов, 00.02.27	30 эпизодов, 00.05.31	1 эпизод, 00.00.10
Тахикардия, продолжительность	1 эпизод, 00.00.32	1 эпизод, 00.00.40	—	—
ЖЭС	87	13	42	20
Одиночные	—	7	31	13
Парные	7	3	2	—
Групповые	—	—	—	—
ЖТ, продолжительность	1 эпизод, 32,5 сек	—	2 эпизода, 7 комплексов	1 эпизод, 7 комплексов
НЖЭС	31	26	10	17
Одиночные	—	15	8	11
Парные	9	—	1	3
Групповые	2 куплета	—	—	—
НЖТ, продолжительность	—	1 эпизод, 11 комплексов	—	—
НЖ бигеминия	—	1 эпизод	—	—
Эпизоды абсолютной аритмии	—	—	—	—
Наличие блокады	полная блокада ЛНПГ	полная блокада ЛНПГ	полная блокада ЛНПГ	полная блокада ЛНПГ
Подъем ST, продолжительность	—	множественные эпизоды, 00.16.06	—	—
Депрессия ST, продолжительность	множественные эпизоды, максимальная депрессия 4,1 мм, 00.06.04	множественные эпизоды, 18.06.04	множественные эпизоды, 20.26.23	—
QTс	-	423 мс	427 мс	424 мс

Таким образом, в результате динамического наблюдения за пациентом с дилатационной КМП был получен положительный эффект клеточной терапии в течение первых двух лет после лечения, который выражался в отсутствии прогрессирования сердечной недостаточности по Стражеско — Василенко (Н2А), положительной динамике функционального класса по NYHA (с III до II), основных эхокардиографических показателей (увеличение ФВ по Simpson с 29 до 47 %, снижение

ДЛА среднее с 38,5 до 32 мм), в отсутствии опасных для жизни нарушений ритма и проводимости, признаков нестабильной гемодинамики и тромбоэмболических осложнений.

Заключение

Трансплантация МСК в миокард является эффективным и безопасным методом лечения сердечно-сосудистых заболеваний и может использоваться как в качестве вспомогательного метода лечения у пациентов,

ожидающих трансплантацию сердца, так и в качестве подготовки пациента с ХСН к реконструктивной операции на сердце.

Так как стволовые клетки костного мозга могут быть получены путем аспирации костного мозга, а количество их возможно увеличить *in vitro* и при этом не требуется иммуносупрессии после их трансплантации,

данный подход к лечению хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса имеет не только большие перспективы для клинического использования, но и требует проведения надежно контролируемых рандомизированных клинических исследований.

Список литературы

1. *Естественное движение населения по Республике Беларусь за 2019 год [статистический бюллетень]*. Минск, РБ; 2020. 28 с.

2. Саливончик ДП, Семеняго ЕФ, Шилова ВА. Хроническая сердечная недостаточность: современная диагностика. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;(2):4-10.

3. Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Республиканский научно-практический центр «Кардиология». *Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности: национальные рекомендации*. Минск, РБ, 2010. 4 с.

4. Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Резолюция Республиканского совещания по итогам работы кардиологической, кардиохирургической служб, служб рентгенэндоваскулярной и сосудистой хирургии Республики Беларусь в 2018 году и основным направлениям деятельности на 2019 год [Электронный ресурс]. [Дата обращения: 2020 декабрь 12]. Режим доступа: <http://www.cardio.by/files/299/Rezolyutsiya-2019-g.pdf>

5. Лызикив АН, Осипов ББ, Скуратов АГ, Призенцов АА. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;(3):4-8.

6. Мезен, НИ, Квачева, ЗБ, Сычик, ЛМ. *Стволовые клетки*. 2-е изд., дополн. и переработ. Минск, РБ: БГМУ, 2014. 62 с.

7. Пустовалова МВ, Грехова АК, Осипов АН. Мезенхимальные стволовые клетки: эффекты воздействия ионизирующего излучения в малых дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2018;58(4):352-362.

8. Хулуп ГЯ, Мاستицкая СЮ, Зафранская ММ, Ламовская НВ, Нижегородова ДБ, Иванчик ГИ и др. Дифференцировочные и иммуномодулирующие

свойства мезенхимальных стволовых клеток как потенциальные механизмы положительного действия при инфаркте миокарда. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2009;8(1):12-22.

9. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro*. *J Clin Invest*. 1999;103(5):697-705. <https://doi.org/10.1172/JCI5298>

10. Плотников ЕЮ, Зоров ДБ, Сухих ГТ. Стволовые клетки в регенеративной терапии сердечных заболеваний: роль межклеточных взаимодействий. *Гены и клетки*. 2009;4(1):43-51.

11. Шахов ВП, Попов СВ. *Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии*. Томск, РФ: STT; 2004. 170 с.

12. Tomita S, Mickle D, Weisei R, Jia Z-Q, Tumiati L, Allidina Y et al. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation. *J Thorac Cardiovasc surg*. 2002;123(6):1132-1140. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.120716>

13. Квачева ЗБ, Вотяков ВИ, Титов ЛП, Мезен НИ, Корень СВ, Антоненко КВ и др. Стволовые клетки. Перспективы их применения в медицине. *Медицинский журнал*. 2005;49(4):4-6. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/4862>

14. Шумаков ВИ, Казаков ЭН, Онищенко НА, Гуреев СВ, Остроумов ЕН, Честухин ВВ и др. Первый опыт клинического применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления сократительной функции миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2003;43(5):42-51.

References

1. *Estestvennoe dvizhenie naseleniya po Respublike Belarus' za 2019 god [statisticheskiy byulleten']*. Minsk, RB; 2020. 28 p. (in Russ.)

2. Salivonchik DP, Semenyago EF, Shilova VA. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': sovremennaya diagnostika. *Health and Ecology Issues*. 2016;(2):4-10. (in Russ.)

3. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus'; Respublikanskiy nauchno-prakticheskiy tsentr «Kardiologiya». Diagnostika i lechenie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: natsional'nye rekomendatsii. Minsk, RB, 2010. 4 p. (in Russ.)

4. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus' ; Respublikanskiy nauchno-prakticheskiy tsentr «Kardiologiya» Rezolyutsiya Respublikanskogo soveshchaniya po itogam raboty kardiologicheskoy, kardiokhirurgicheskoy sluzhby, sluzhby rentgenendovaskulyarnoy i sosudistoy khirurgii Respubliki Belarus' v 2018 godu i osnovnym napravleniyam

deyatelnosti na 2019 god [Elektronnyy resurs]. [Date of access: 2020 December 12]. Available from: <http://www.cardio.by/files/299/Rezolyutsiya-2019-g.pdf> (in Russ.)

5. Lyzikov AN, Osipov BB, Skuratov AG, Prizentsov AA. Stvolovye kletki v regenerativnoy meditsine: dostizheniya i perspektivy. *Health and Ecology Issues*. 2015;(3):4-8. (in Russ.)

6. Mezen, NI, Kvacheva, ZB, Sychik, LM. *Stvolovye kletki*. 2-e izd., dopoln. i pererabot. Minsk, RB: BGMU, 2014. 62 p. (in Russ.)

7. Pustovalova MV, Grekhova AK, Osipov AN. Mezenkhimal'nye stvolovye kletki: efekty vozdeystviya ioniziruyushchego izlucheniya v malykh dozakh. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya*. 2018;58(4):352-362. (in Russ.)

8. Khulup GYa, Mastitskaya SYu, Zafranskaya MM, Lamovskaya NV, Nizhegorodova DB, Ivanchik GI i dr. Differentsirovochnye i immunomoduliruyushchie svoystva mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kak

potentsial'nye mekhanizmy polozhitel'nogo deystviya pri infarkte miokarda. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2009;8(1):12–22. (in Russ.)

9. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest*. 1999;103(5):697–705. <https://doi.org/10.1172/JCI5298>

10. Plotnikov EYu, Zorov DB, Sukhikh GT Stvolovye kletki v regenerativnoy terapii serdechnykh zabolevaniy: rol' mezhkletochnykh vzaimodeystviy. *Geny i Kletki*. 2009;4(1):43–51. (in Russ.)

11. Shakhov VP, Popov SV. *Stvolovye kletki i kardiomiogenez v norme i patologii*. Tomsk, RF: STT; 2004. 170 p. (in Russ.)

12. Tomita S, Mickle D, Weisei R, Jia Z-Q, Tumiati L, Allidina Y et al. Improved heart function with myogenesis

and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation. *J Thorac Cardiovasc surg*. 2002;123(6):1132–1140. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.120716>

13. Kvacheva ZB, Votyakov VI, Titov LP, Mezen NI, Koren' SV, Antonenko KV i dr. Stvolovye kletki. Perspektivy ikh primeneniya v meditsine. *Meditsinskiy Zhurnal*. 2005;49(4):4–6. (in Russ.). <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/4862>

14. Shumakov VI, Kazakov EN, Onishchenko NA, Gureev SV, Ostroumov EN, Chestukhin VV i dr. Pervyy opyt klinicheskogo primeneniya autologichnykh mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga dlya vosstanovleniya sokratitel'noy funktsii miokarda. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2003;43(5):42–51. (in Russ.)

Информация об авторах / Information About the Authors

Никифорова Ольга Леонидовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>; e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Приходько Лариса Николаевна, врач кардиолог филиала № 12, УЗ «Гомельская центральная городская поликлиника»; e-mail: Prikhodko-l@list.ru

Ковальчук Петр Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-750X>; e-mail: kovalchukgomel@mail.ru

Olga L. Nikiforova, Assistant Lecturer at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>; e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Larisa N. Prikhodko, cardiologist at branch No.12, Gomel Central City Out-Patient Clinic; e-mail: Prikhodko-l@list.ru

Petr N. Kovalchuk, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-750X>; e-mail: kovalchukgomel@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Никифорова Ольга Леонидовна
e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Olga L. Nikiforova
e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Received / Поступила в редакцию 21.01.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021



Цитолитический синдром на фоне лечения COVID-19

© Д. Е. Данилов

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

В статье приведено описание клинического случая повышения уровня печеночных трансаминаз в отсроченном периоде лечения у пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19 с использованием ремдесивира. Описано возможное влияние стеатоза печени на выраженность цитолитического синдрома у пациентов на фоне течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, повышение трансаминаз, цитолитический синдром, ремдесивир, стеатоз печени.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Данилов ДЕ. Цитолитический синдром на фоне лечения COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):140–146. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-20>

Cytolytic syndrome associated with the treatment for COVID-19

© Dzmitry E. Danilau

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

The article describes a clinical case of an increased level of hepatic transaminases during a delayed period of the treatment in a patient with coronavirus disease COVID-19 using remdesivir and a possible effect of hepatic steatosis on the severity of cytolytic syndrome associated with the course of COVID-19.

Key words: COVID-19, increased transaminases, cytolytic syndrome, remdesivir, hepatic steatosis.

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Danilau DE. Cytolytic syndrome associated with the treatment for COVID-19. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(2):140–146. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-20>

Коронавирусная инфекция COVID-19 вызывается РНК-вирусом из рода бета-коронавирусов (SARS-CoV-2), основным проявлением которого является острый респираторный синдром. Первые сообщения о SARS-CoV-2 появились в декабре 2019 года, а 11 марта 2020 года ВОЗ объявила заболевание пандемией. В настоящее время зарегистрировано около 155 млн инфицированных COVID-19, а количество смертельных случаев превысило 3,2 млн человек [1]. Помимо респираторных проявлений, SARS-CoV-2 может воздействовать на другие органы и системы организма [2], в том числе вызывать поражение печени, причем механизм повреждения может варьировать от

прямого повреждения до многофакторных процессов [3]. Частота нарушений функции печени у пациентов с данной патологией колеблется от 14 до 53 % [4] и может быть обусловлена целым рядом причин. При поиске перспективных лекарственных субстанций для лечения COVID-19 важно оценивать не только эффективность, но и безопасность, в том числе с точки зрения возможности возникновения нежелательных явлений при их применении. Несмотря на результаты исследования «Solidarity», проводимого под эгидой ВОЗ [5], имеются отдельные публикации об эффективности использования ремдесивира при лечении пациентов с COVID-19 [6, 7]. Ремдесивир — пролекарство, которое легко

проникает в клетки, где подвергается гидролизу ферментами эстеразы до трифосфорилированного аналога аденозина, который конкурентно ингибирует РНК-зависимую полимеразу, что приводит к обрыву репликационной цепи вируса. При этом повышение уровней трансминаз является наиболее частым нежелательным явлением данного лекарственного средства и встречается у 21–24 % пролеченных [6]. Для оптимизации будущих версий клинического протокола по лечению пациентов с COVID-19 очень важным является накопление и систематизация новых данных о вирусе и лекарственных субстанциях на основе данных реальной клинической практики: описание данного клинического случая подчеркивает аспекты, которые должны быть учтены при использовании ремдесивира.

Пациент М., 45 лет. Вес — 88 кг, рост — 171 см (индекс массы тела — 30,1 кг/м²). В анамнезе пневмония (около 8 лет назад), острый гайморит (около 6 лет назад), синдром Жильбера (подтвержден генетически), имеется тенденция к повышению артериального давления (постоянно лекарственные средства не принимает). Заболел остро, когда в середине дня почувствовал сильную слабость, «тяжесть» во всем теле, отсутствие аппетита, повышение температуры тела до 37,5 °С, сонливость.

На **второй день** симптомы интоксикации усилились, появилась гиперестезия, температура тела повысилась до 38,6 °С. Было выполнено исследование на антиген коронавируса COVID-19: Ag SARS-CoV-2 — результат положительный.

Результаты лабораторных исследований на **второй день** заболевания. Для удобства восприятия в случаях отклонения от нормальных значений результаты будут сопровождаться условными обозначениями в скобках: «↑» — выше нормальных значений, «↓» — ниже нормальных значений.

Общий анализ крови: лейкоциты (далее — WBC) — $5,3 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: эозинофилы (далее — Eos) — 1 %; палочкоядерные (далее — PNeut) — 3 %; сегментоядерные (далее — SNeut) — 59 %; лимфоциты (далее — Lym) — 29 %; моноциты (далее — Mon) — 8 %; эритроциты (далее — RBC) — $4,93 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин (далее — Hb) — 162 г/л; гематокрит (далее — Ht) — 43,6; тромбоциты (далее — PLT) — 144×10^9 /л (↓); средний объем эритроцита (далее — MCV) — 88,4 фл; среднее количество гемоглобина в одном эритроците (далее — MCH) — 32,9 пг (↑); средняя

концентрация гемоглобина в эритроцитах (далее — MCHC) — 372 г/л; отклонение размера эритроцитов от средних показателей (далее — RDW) — 12,5 %; тромбоцит (далее — PCT) — 0,1 % (↓); относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (далее — PDW) — 18,1 %; средний объем тромбоцитов (далее — MPV) — 7,1 фл (↓); скорость оседания эритроцитов (далее — СОЭ) — 4 мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин общий (далее — BilT) — 17,46 мкмоль/л (↑); аланинаминотрансфераза (далее — АЛТ) — 56,31 Ед/л; аспаратаминотрансфераза (далее — АСТ) — 46,34 Ед/л; амилаза — 62,45 Ед/л; холестерол — 4,98 ммоль/л; щелочная фосфатаза (далее — ЩФ) — 90,94 Ед/л; гамма-глутамилтранспептидаза (далее — ГГТП) — 107,1 Ед/л (↑); сывороточное железо (далее — Fe) — 7,45 мкмоль/л (↓); общий белок (далее — T-Prot) — 82,31 г/л; альбумин (далее — Alb) — 49,82 г/л; мочевины — 6,3 ммоль/л; креатинин — 100,48 мкмоль/л; глюкоза — 5,75 ммоль/л; лактат — 1,34 ммоль/л; лактатдегидрогеназа (далее — АДГ) — 449,99 Ед/л (↑); ферритин — 399,62 мкг/л (↑); креатинкиназа общая (далее — КФК) — 234,59 Ед/л (↑); С-реактивный белок (далее — СРБ) — 8,84 мг/л (↑); калий (далее — К) — 5,65 ммоль/л (↑); натрий (далее — Na) — 143,17 ммоль/л; хлор (далее — Cl) — 106,05 ммоль/л; тропонин — 0,1 нг/мл; миоглобин — 20 нг/мл.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (далее — АЧТВ) — 33,4 сек; тромбиновое время (далее — ТВ) — 13 сек; протромбиновый индекс (далее — ПТИ) — 1,01; международное нормализованное отношение (далее — МНО) — 0,99; Д-димеры — 46 нг/мл; фибриноген — 3,4 г/л; протромбин по Квику (далее — ПТИ % по Квику) — 98 %.

Дополнительно была проведена ПЦР Coronavirus SARS-CoV-2 — РНК обнаружена.

В течение **второго дня** сохранялась фебрильная (до 39,2 °С) лихорадка, озноб, сильная слабость, появилась головная боль, гиперестезия, тахикардия (до 120 уд/мин в состоянии покоя), увеличение частоты дыхания (далее — ЧД) до 22/мин, периодически сухой кашель. Сатурация — 97 % на атмосферном воздухе. Пациент однократно принимал парацетамол (500 мг) со снижением температуры до 38,1 °С на 2–3 часа с дальнейшим повышением. Ночью отмечался плохой сон, сохранялась лихорадка, потливость.

Третий день заболевания: кожные покровы чистые, влажные, температура тела — 38,2 °С, частота сердечных сокращений (да-

лее — ЧСС) — 82 уд/мин, артериальное давление (далее — АД) — 120/80 мм рт. ст. ЧД — 18–20/мин, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Сатурация — 94 % на атмосферном воздухе. Стул, диурез — без патологии.

В течение нескольких часов температура поднялась до 38,5 °С, ЧСС — 95 уд/мин, ЧД — 20/мин. Консилиумом принято решение о начале инфузий ремдесивира: 200 мг внутривенно капельно в течение двух часов (в последующие дни — 100 мг/сутки внутривенно капельно в течение часа, суммарно в течение 5 дней). С антикоагулянтной целью — далтепарин натрия — 7,5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 16 часов/сут, внутривенные инфузии (раствор Рингера, 0,9 % NaCl) суммарным объемом до 1,5 литров, питье жидкости (около 2–2,5 л/сутки).

Лабораторно: WBC — $4,2 \times 10^9$ /л; Eos — 1 %; PNeut — 5 %; SNeut — 65 %; Lym — 23 %; Mon — 6 %; RBC — $4,85 \times 10^{12}$ /л; Hb — 158 г/л; Ht — 42,9; PLT — 165×10^9 /л; MCV — 88,5 фл; MCH — 32,6 пг (↑); MCHC — 368 г/л; RDW — 12,3 %; PCT — 0,09 % (↓); PDW — 17,6 %; MPV — 7,5 фл.

Вит — 20,49 мкмоль/л (↑); АЛТ — 44,02 Ед/л; АСТ — 37,73 Ед/л; амилаза — 63,3 Ед/л; ЩФ — 95 Ед/л; ГГТП — 102,09 Ед/л (↑); Fe — 5,86 мкмоль/л (↓); мочевины — 4,85 ммоль/л; креатинин — 109,47 мкмоль/л (↑); глюкоза — 6,21 ммоль/л (↑); АДГ — 374,72 Ед/л; ферритин — 439,39 мкг/л (↑); КФК — 209,7 Ед/л (↑); СРБ — 19,14 мг/л (↑); К — 4,03 ммоль/л; Na — 139,79 ммоль/л; Cl — 104,04 ммоль/л.

АЧТВ — 34,4 сек; МНО — 1,08; Д-димеры — 30 нг/мл; фибриноген — 3,97 г/л. Интерлейкин-6 — менее 10 пг/мл.

ЭКГ: ритм синусовый, горизонтальное положение ЭОС, ЧСС — 83 уд/мин.

На УЗИ органов брюшной полости и почек — гепатомегалия, УЗ-признаки стеатоза печени и липоматоза поджелудочной железы.

Выполнено УЗИ легких: ультразвуковая картина обоих легких соответствует умеренным интерстициальным изменениям: в зонах 2,9 — градиация 1а. Остальные зоны правого и левого легкого — без ультразвуковых изменений. УЗ-признаки двусторонней интерстициальной пневмонии.

С учетом сохраняющейся лихорадки (38,9 °С) однократно вводилась литическая смесь (метамизол натрия 50 % — 2,0; дифенгидрамин 1 % — 1,0; папаверина гидрохлорид 2 % — 2,0), после введения которой температура снизилась до субфебрильных цифр (37,4 °С), однако через 3–4 часа вновь начала

повышаться и к вечеру достигла 38,5 °С. В течение ночи по-прежнему фебрильная лихорадка, сухой кашель.

Четвертый день заболевания. Сохраняется сильная слабость, ломота в теле, гиперестезия, усиливающийся сухой кашель (с приступами на высоте вдоха), тахикардия (100 уд/мин в состоянии покоя), АД — 110/70 мм рт. ст., ЧД — 18/мин, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Сатурация — 95 % на атмосферном воздухе. Температура тела — 37,7 °С.

Продолжены инфузии ремдесивира: 100 мг внутривенно капельно в течение часа, доза далтепарина натрия уменьшена до 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 6 часов/сут, внутривенные инфузии (раствор Рингера, 0,9 % NaCl) суммарным объемом до 1,5 литров, питье жидкости (около 2–2,5 л/сутки).

Вечером вновь подъем температуры тела до 38,5 °С. В течение ночи плохой сон, обильное потоотделение, сухой кашель, без использования жаропонижающих температура снизилась до 36,6 °С.

Пятый день заболевания. Беспокоит сильная слабость, ломота в теле, сухой кашель (с приступами на высоте вдоха), тахикардия (100–110 уд/мин в состоянии покоя), АД — 110/70 мм рт. ст., ЧД — 18–20/мин, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Сатурация — до 97 % на атмосферном воздухе. Температура тела — 36,8 °С. Кожные покровы обычной окраски, чистые, влажные. Стул, диурез — без патологии.

Лабораторно: WBC — $3,7 \times 10^9$ /л (↓); Eos — 1 %; PNeut — 7 % (↑); SNeut — 47 %; Lym — 36 %; Mon — 9 %; RBC — $5,04 \times 10^{12}$ /л; Hb — 162 г/л; Ht — 44,4; PLT — 160×10^9 /л; MCV — 88,1 фл; MCH — 32,1 пг (↑); MCHC — 365 г/л; RDW — 12,0 %; PCT — 0,09 % (↓); PDW — 17,2 %; MPV — 7,7 фл; СОЭ — 10 мм/ч.

Вит — 16,11 мкмоль/л; АЛТ — 47,36 Ед/л; АСТ — 43,72 Ед/л; амилаза — 69,25 Ед/л; ЩФ — 76,48 Ед/л; ГГТП — 108,7 Ед/л (↑); Fe — 14,59 мкмоль/л; мочевины — 4,68 ммоль/л; креатинин — 93,44 мкмоль/л (↑); глюкоза — 5,72 ммоль/л; лактат — 1,48 ммоль/л; АДГ — 425,79 Ед/л (↑); ферритин — 455,66 мкг/л (↑); КФК — 209,01 Ед/л (↑); СРБ — 18,63 мг/л (↑); К — 4,09 ммоль/л; Na — 138,25 ммоль/л; Cl — 101,56 ммоль/л.

АЧТВ — 35,3 сек; Д-димеры — 67 нг/мл; фибриноген — 4,17 г/л.

Общий анализ мочи: цвет — св-желт., мутность — прозрач., реакция — 6, относи-

тельная плотность — 1,017, белок — отсутствует, глюкоза — отсутствует, лейкоциты — 1–3, слизь+, бактерии+.

Продолжены инфузии ремдесивира: 100 мг внутривенно капельно в течение часа, инъекции далтепарина натрия — 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 16 часов/сут, объем внутривенных инфузий увеличен до 2 литров (раствор глюкозы 5 % — 500 мл, инсулин — 4 единицы, КС1 7,5 % — 10,0, ацесоль, раствор Рингера), питье жидкости (около 2–2,5 л/сутки).

Шестой день заболевания. Жалобы на выраженную слабость, потливость, ломоту в теле, приступообразный сухой кашель. Температура тела — 36,6 °С. За последние сутки температура не повышалась. ЧСС — 80 уд/мин в состоянии покоя, АД — 120/80 мм рт. ст., ЧД — 18–20/мин, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Сатурация — до 97 % на атмосферном воздухе. Кожные покровы обычной окраски, чистые, влажные. Стул, диурез — без патологии.

Проведено повторное УЗИ легких: ультразвуковая картина обоих легких соответствует выраженным интерстициальным изменениям: в зонах 2, 3, 5, 9, 10 — градация 1б, в правом легком — умеренным изменениям: в зонах 1, 6, 7 — градация 1а. Остальные зоны правого и левого легкого — без ультразвуковых изменений. УЗ-признаки двусторонней интерстициальной пневмонии.

Таким образом, на шестой день заболевания констатировано выраженное прогрессирование воспалительного процесса в легочной ткани.

Продолжены инфузии ремдесивира: 100 мг внутривенно капельно в течение часа, инъекции далтепарина натрия — 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 16 часов/сут, объем внутривенных инфузий — до 2 литров (раствор глюкозы 5 % — 500 мл, инсулин — 4 единицы, КС1 7,5 % — 10,0, раствор Рингера, 0,9 % NaCl), питье жидкости (около 2–2,5 л/сутки).

Седьмой–девятый дни заболевания. Сохранялась выраженная слабость, потливость, приступообразный сухой кашель, боли в мышцах. Температура тела до 37,0 °С. ЧСС — 80–100 уд/мин в состоянии покоя. АД — 120/80 мм рт. ст., ЧД — 18–20/мин. Сатурация — 94–97 % на атмосферном воздухе.

На **седьмой день** проведена заключительная инфузия ремдесивира: 100 мг внутривенно капельно в течение часа, продолжены инъекции далтепарина натрия — 5

тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 16 часов/сут, объем внутривенных инфузий — до 2 литров (раствор глюкозы 5 % — 500 мл, инсулин — 4 единицы, КС1 7,5 % — 10,0, раствор Рингера, 0,9 % NaCl), питье жидкости (2–2,5 л/сутки). С **восьмого дня** — отмена парентерального введения жидкости, обильное питье — до 3,5 л/сутки.

Лабораторно (**девятый день**): WBC — $3,6 \times 10^9/\text{л}$ (↓); Eos — 5%; PNeut — 4%; SNeut — 54%; Lym — 33%; Mon — 4%; RBC — $5,01 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb — 164 г/л; Ht — 46,8; PLT — $136 \times 10^9/\text{л}$ (↓); MCV — 93,4 фл; MCH — 32,7 пг (↑); MCHC — 350 г/л; RDW — 12,4%; PCT — 0,1 % (↓); PDW — 17,6 %; MPV — 7,3 фл. (↓); COЭ — 6 мм/ч.

Вит — 13,6 мкмоль/л; АЛТ — 92,46 Ед/л (↑); АСТ — 74,16 Ед/л (↑); амилаза — 77,71 Ед/л; ГГТП — 101,89 Ед/л (↑); Fe — 22,4 мкмоль/л; T-Prot — 73,61 г/л; Alb — 42,69 г/л; мочевина — 5,06 ммоль/л; креатинин — 93,21 мкмоль/л; глюкоза — 5,81 ммоль/л; лактат — 0,94 ммоль/л; АДГ — 402,06 Ед/л; ферритин — 546,37 мкг/л (↑); КФК — 82,57 Ед/л; СРБ — 2,41 мг/л; К — 4,87 ммоль/л; Na — 142,78 ммоль/л; Cl — 103,93 ммоль/л.

АЧТВ — 30,5 сек; Д-димеры — 37 нг/мл; фибриноген — 3,63 г/л.

Тест на появление антител — положительный: At-COVID-19 IgM — положительно, At-COVID-19 IgG — положительно.

Десятый–пятнадцатый дни заболевания. Сохранялась астенизация, слабость, потливость, приступообразный сухой кашель. Температура тела до 37,0 °С. ЧСС — 76–110 уд/мин в состоянии покоя. АД — 110/70–130/90 мм рт. ст. ЧД — 18–20/мин с появлением одышки при минимальной физической активности. Сатурация — 94–98 % на атмосферном воздухе. Прон-позиция 16 часов/сут, питье жидкости (до 3,5 л/сутки), продолжены инъекции далтепарина натрия — 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки.

Шестнадцатый день заболевания. Сохраняется слабость, потливость, тахикардия и одышка при физической активности. Приступы сухого кашля реже, пациент отмечает некоторое улучшение общего самочувствия. Температура тела не повышалась. ЧСС — 84 уд/мин в состоянии покоя. АД — 125/80 мм рт. ст. ЧД — 18/мин. Сатурация — 98 % на атмосферном воздухе.

Лабораторно: WBC — $5,8 \times 10^9/\text{л}$; Eos — 1%; PNeut — 4%; SNeut — 55%; Lym — 38%; Mon — 2%; RBC — $4,74 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb — 161 г/л; Ht — 44,3; PLT — $176 \times 10^9/\text{л}$; MCV — 93,5 фл; MCH — 34,0 пг (↑); MCHC — 363 г/л; RDW — 13,1 %; PCT — 0,11 % (↓); PDW — 17,9 %; MPV — 6,4 фл (↓); COЭ — 5 мм/ч.

Д-димеры — 32 нг/мл; фибриноген — 3,45 г/л.

ВilT—13,45мкмоль/л;АЛТ—253,36Ед/л(↑); АСТ—117,46Ед/л(↑);амилаза—83,92Ед/л(↑); холестерол — 4,73 ммоль/л; ЩФ — 85,02 Ед/л, ГГТП — 213,42 Ед/л (↑); Fe — 21,03 мкмоль/л; Т-Prot—75,61г/л;Аlb—43,54г/л;мочевина— 6,7 ммоль/л; креатинин— 113,17 мкмоль/л(↑); глюкоза — 5,58 ммоль/л; АДГ — 406,76 Ед/л; ферритин—525,33мкг/л(↑);КФК—94,44Ед/л; СРБ — 0,02 мг/л; К — 5,2 ммоль/л; Na — 142,78 ммоль/л; Cl — 104,41 ммоль/л.

Таким образом, на шестнадцатый день заболевания констатируется выраженное повышение уровней трансаминаз на фоне регресса клинических проявлений и улучшения общего самочувствия.

Начат прием адеметионина, таб. 500 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Семнадцатый-девятнадцатый дни заболевания. Выраженное улучшение общего самочувствия, редкий сухой кашель, потливость. Температура тела не повышалась. ЧСС, АД — в пределах нормальных значений, ЧД — 16-18/мин. Сатурация — 97-98 % на атмосферном воздухе.

Лабораторно (**девятнадцатый** день): WBC — $5,3 \times 10^9$ /л; базофилы — 1%; Eos — 4%; PNeut — 3%; SNeut — 50%; Lym — 29%; Mon — 13%(↑); RBC — $4,66 \times 10^{12}$ /л; Hb — 150 г/л; Ht — 41,2; PLT — 167×10^9 /л; MCV — 88,4 фл; MCH — 32,2 пг (↑); MCHC — 364 г/л; RDW — 11,8%; PCT — 0,12% (↓); PDW — 17,4%; MPV — 7 фл (↓); СОЭ — 3 мм/ч.

АЧТВ — 28,1 сек; ПТИ — 1; Д-димеры — 55 нг/мл; фибриноген — 3,34 г/л.

ВilT—17,15мкмоль/л;АЛТ—218,29Ед/л(↑); АСТ — 85,58 Ед/л (↑); амилаза — 83,69 Ед/л (↑); липаза — 36,59 Ед/л; ЩФ — 99,72 Ед/л; ГГТП — 197,79 Ед/л (↑); Fe — 27,08 мкмоль/л; Т-Prot — 69,58 г/л; Alb — 40,78 г/л; мочеви- на — 4,96 ммоль/л; креатинин — 109,11 мкмоль/л (↑); глюкоза — 5,21 ммоль/л; АДГ — 338,13 Ед/л; ферритин — 479,15 мкг/л (↑); КФК — 105,96 Ед/л; СРБ — 1,88 мг/л; К — 4,21 ммоль/л; Na — 141,63 ммоль/л; Cl — 105,39 ммоль/л.

Дополнительно была проведена ПЦР Coronavirus SARS-CoV-2 — РНК не обнаружена.

Отмена инъекций далтепарина натрия, с антикоагулянтной целью прием таблеток ривароксабана 7,5 мг/сутки, продолжен прием адеметионина, таб. 500 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Двадцатый-двадцать шестой день заболевания. Самочувствие ближе к удовлетворительному, однако периодически от-

мечаются приступы выраженной слабости, потливости, тахикардии, появление одышки при физической нагрузке, по-прежнему отмечается редкий сухой кашель. Температура тела не повышалась. Сатурация — 95-98 % на атмосферном воздухе.

Лабораторно (**двадцать шестой** день): WBC — $5,66 \times 10^9$ /л; Eos — 5%; PNeut — 1%; SNeut — 43% (↓); Lym — 44% (↑); Mon — 7%; RBC — $4,78 \times 10^{12}$ /л; Hb — 153 г/л; Ht — 44,4; PLT — 167×10^9 /л; MCV — 92,9 фл; MCH — 32 пг (↑); MCHC — 345 г/л; RDW — 12,1%; PCT — 0,18%; PDW — 13,1%; MPV — 10,5 фл (↑); СОЭ — 3 мм/ч.

АЧТВ—30,6сек;МНО—1,03;Д-димеры— 50 нг/мл; фибриноген — 3,54 г/л.

ВilT—18,74мкмоль/л(↑);АЛТ—91,32Ед/л(↑); АСТ — 38,89 Ед/л; амилаза — 78,32 Ед/л; холестерол — 4,75 ммоль/л; ЩФ — 95,45 Ед/л; ГГТП — 180,95 Ед/л (↑); Fe — 22,26 мкмоль/л; Т-Prot — 69 г/л; Alb — 43,48 г/л; мочеви- на — 4,55 ммоль/л; креатинин — 103,93 мкмоль/л; глюкоза — 5,33 ммоль/л; АДГ — 306,89 Ед/л; ферритин—418,65мкг/л(↑);КФК—108,77Ед/л; СРБ — 8,14 мг/л (↑); К — 4,33 ммоль/л; Na — 137,67 ммоль/л; Cl — 101,66 ммоль/л.

Продолжен прием таблеток ривароксабана 7,5 мг/сутки, а также адеметионина, таб. 500 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки.

С учетом выраженного улучшения клинико-лабораторных данных на двадцать седьмой день заболевания был закрыт больничный лист, пациент приступил к трудовой деятельности.

На **сороковой** день с момента заболевания в процессе трудовой деятельности (на фоне продолжающегося приема таблеток ривароксабана 7,5 мг/сутки, а также адеметионина, таб. 500 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки) были проведены контрольные лабораторные обследования:

WBC — $4,9 \times 10^9$ /л; Eos — 4%; PNeut — 1%; SNeut — 44% (↓); Lym — 44% (↑); Mon — 7%; RBC — $4,59 \times 10^{12}$ /л; Hb — 156 г/л; Ht — 43,1; PLT — 159×10^9 /л; MCV — 93,9 фл; MCH — 34 пг (↑); MCHC — 362 г/л; RDW — 12,8%; PCT — 0,1% (↓); PDW — 17,3%; MPV — 6,4 фл (↓); СОЭ — 3 мм/ч.

АЧТВ—29,2сек;МНО—1,04;Д-димеры— 54 нг/мл; фибриноген — 3,37 г/л.

ВilT — 17,0 мкмоль/л; АЛТ— 56,07 Ед/л; АСТ — 35,0 Ед/л; амилаза — 65,29 Ед/л; холестерол — 4,76 ммоль/л; ЩФ — 86,91 Ед/л; ГГТП — 108,43 Ед/л (↑); Fe — 14,31 мкмоль/л; Т-Prot — 71,49 г/л; Alb — 44,66 г/л; моче- вина — 6,58 ммоль/л; креатинин — 96,31 мкмоль/л; глюкоза — 5,68 ммоль/л; АДГ —

297,78 Ед/л; ферритин — 357,54 мкг/л (↑); КФК — 158,08 Ед/л; СРБ — 0,83 мг/л; К — 3,72 ммоль/л; Na — 141,24 ммоль/л.

Таким образом, большинство биохимических показателей нормализовались на фоне приема адеметионина (прием адеметионина после получения результатов клинико-лабораторных исследований был отменен, а прием ривароксабана в дозе 7,5 мг/сутки с целью профилактики нарушений коагуляции продолжен еще в течение двух недель).

Дискутабельным остается вопрос, что явилось причиной отсроченного повышения трансаминаз у данного пациента. С одной стороны, возможно непосредственное гепатотоксическое воздействие коронавируса COVID-19, с другой — возможность цитолитического синдрома при использовании в терапии лекарственного средства ремдесивир. В биохимическом анализе крови на девятый день заболевания (через 2 дня после завершения пятидневного курса лечения ремдесивиром) имеется тенденция к нарастанию уровня трансаминаз: 92,46 Ед/л и 74,16 Ед/л (для уровней АЛТ и АСТ соответственно) и выраженный цитолитический синдром на шестнадцатый день заболевания (АЛТ — 253,36 Ед/л, АСТ — 117,46 Ед/л), что, возможно, является логическим продолжением токсических изменений, появившихся ранее, поскольку с девятого по шестнадцатый день заболевания биохимических исследований не проводилось. *Важно констатировать, что на протяжении пятидневного курса лечения ремдесивиром повышения трансаминаз не отмечалось, имелась высокая клиническая эффективность, инфузии ремдесивира достаточно хорошо переносились (пациент отмечал легкое головокружение и небольшую тошноту, но данные симптомы также могли являться проявлениями острого периода коронавирусной инфекции COVID-19).* С другой стороны, у пациента имелись косвенные признаки жировой болезни печени,

которая, несмотря на распространенность в популяции, может, наряду с циррозом, служить неблагоприятным базовым предиктором не только в отношении значительного повышения трансаминаз и уровня ГГТП на фоне течения коронавирусной инфекции (что имело место в представленном клиническом случае), но и возможного летального исхода; при этом такие распространенные факторы риска, как повышенный индекс массы тела, гипертония и диабет, часто имеют меньшее влияние на исход заболевания [8].

Таким образом, клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 могут сопровождаться значимым подъемом трансаминаз, причем выраженность цитолитического синдрома может иметь диссонанс с клинической картиной заболевания и проявляться в отсроченный период. Механизм гепатотоксического действия в большинстве случаев обусловлен многими факторами, в том числе экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа как в клетках печени, так и в клетках желчных протоков, активацией COVID-19 провоспалительных систем, гипоксией, приводящей к снижению клеточной активности и повреждению гепатоцитов за счет высокого уровня свободных радикалов кислорода, а также возможным токсическим воздействием используемых лекарственных средств. Очень важно учитывать базовую патологию печени, причем не только безусловную, как цирроз печени, но и достаточно широко распространенную, но часто не диагностированную жировую болезнь печени. В процессе лечения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 важное место должно уделяться динамическому клинико-лабораторному мониторингу, в том числе после улучшения общего самочувствия пациента, особенно в случаях использования лекарственных средств с возможными гепатотоксическими эффектами.

Список литературы

1. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Electronic resource]. [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
3. Li J, Fan J-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Mar 28;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>
4. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
5. Consortium WST. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. [Electronic resource]. *N Engl J Med.* 2020 Dec 2. [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
6. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for

Patients with Severe Covid-19. [Electronic resource]. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10 [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169476/> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>

7. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19-Positive Patient. [Electronic resource]. *Pharmacotherapy.* 2020 May 20 [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262085/> <https://doi.org/10.1002/phar.2403>

8. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients with Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology.* 2020 Aug 1;159(2):768–771.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>

References

1. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Electronic resource]. [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>

3. Li J, Fan J-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Mar 28;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>

4. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)

5. Consortium WST. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. [Electronic resource]. *N Engl J Med.* 2020 Dec 2. [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>

6. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. [Electronic resource]. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10 [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169476/> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>

7. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19-Positive Patient. [Electronic resource]. *Pharmacotherapy.* 2020 May 20 [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262085/> <https://doi.org/10.1002/phar.2403>

8. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients with Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology.* 2020 Aug 1;159(2):768–771.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>

Информация об авторе / Information About the Author

Дмитрий Евгеньевич Данилов, д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8343>; e-mail: infections@bsmu.by

Dzmitry E. Danilau, DMedSc, Associate Professor, Professor at the Department of Infectious Diseases, Belarusian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8343>; e-mail: infections@bsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дмитрий Евгеньевич Данилов
e-mail: infections@bsmu.by

Dzmitry E. Danilau
e-mail: infections@bsmu.by

Received / Поступила в редакцию 05.05.2021
Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021
Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 616.831-009.7-036.12:616.857-036.12]-078.088.7
https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-21



Molecular genetic markers of the risk of tension-type headache and migraine chronization development

© Svetlana A. Kostiuk¹, Olga S. Poluyan¹,
Maxim V. Simirski², Irina P. Marjenko³

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Objective: to identify the molecular genetic criteria of the risk of tension-type headache and migraine chronization development.

Materials and methods. The detection of the results for the determination of allelic variants was carried out by means of horizontal electrophoresis using a molecular weight marker. The determination of the genotypes of the polymorphic variants of genes was carried out using high resolution melting PCR analysis.

Results. Based on the performed molecular genetic studies, it has been established that the statistically significant ($p < 0.05$) risk factors of tension-type headache chronization are: the identification of the A-allele and AA-genotype of the DBH3 polymorphism of the dopamine-beta-hydroxylase gene *DBH*, as well as the identification of the G-allele and the GG-genotype of the Intron3SNP polymorphism of the preprotachykinin gene *TAC1*. It has been found that the statistically significant ($p < 0.05$) risk factors of migraine chronization are: the identification of the A-allele, GA- and AA-genotypes of the G29A polymorphism of the serotonin transporter gene *SLC6A4*, as well as the identification of the G-allele and the GG-genotype of the rs7793277 polymorphism of the preprotachykinin gene *TAC1*.

Conclusion. The detection of these polymorphisms of the dopamine and preprotachykinin genes in the blood serum increases the risk of tension headache chronization by 1.395–1.991 times; the risk of migraine chronization by 1.235–1.395 times.

Key words: chronic tension-type headache, chronic migraine, serotonin, dopamine, preprotachykinin, chronization development risk.

Author contributions: Kostiuk S.A., Poluyan O.S., Simirski M.V., Marjenko I.P.: research concept and design, biological material sampling, primers and probes selection, PCR analysis conditions optimization, 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: Kostiuk SA, Poluyan OS, Simirski MV, Marjenko IP. Molecular genetic markers of the risk of tension-type headache and migraine chronization development. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):147–154. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-21>

Молекулярно-генетические маркеры риска развития хронизации головной боли напряженного типа и мигрени

© С. А. Костюк¹, О. С. Полуян¹, М. В. Сими́рский², И. П. Марьенко³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель: установить молекулярно-генетические критерии риска хронизации головной боли напряженного типа и мигрени.

Материалы и методы. Детекцию результатов по определению аллельных вариантов проводили методом горизонтального электрофореза с использованием маркера молекулярных масс. Определение генотипов полиморфных вариантов генов проводили с применением метода анализа кривых плавления продуктов ПЦР высокого разрешения.

Результаты. На основании проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что статистически значимыми ($p < 0,05$) достоверными факторами риска хронизации головной боли напряженного типа являются: выявление А-аллеля и АА-генотипа полиморфизма DBH3 гена дофамин-бета-гидроксилазы *DBH*, а также выявление G-аллеля и GG-генотипа полиморфизма Intron3SNP гена препротахикинина TAC1. Установлено, что статистически значимыми ($p < 0,05$) достоверными факторами риска хронизации мигрени являются: выявление А-аллеля, GA- и АА-генотипов полиморфизма G29A гена транспортера серотонина SLC6A4, а также выявление G-аллеля и GG-генотипа полиморфизма rs7793277 гена препротахикинина TAC1.

Заключение. Выявление в сыворотке крови указанных полиморфизмов генов дофамина и препротахикинина увеличивает риск хронизации головной боли напряженного типа в 1,395–1,991 раза, риск хронизации мигрени — в 1,235–1,395 раза.

Ключевые слова: хроническая головная боль напряженного типа, хроническая мигрень, серотонин, дофамин, препротахикинин, риск развития хронизации.

Вклад авторов: Костюк С.А., Подуян О.С., Сими́рский М.В., Марьенко И.П.: концепция и дизайн исследования, взятие образцов биологического материала, подбор праймеров и зондов, оптимизация условий проведения ПЦР-анализа, 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: Костюк СА, Подуян ОС, Сими́рский МВ, Марьенко ИП. Молекулярно-генетические маркеры риска развития хронизации головной боли напряженного типа и мигрени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):147–154. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-21>

Introduction

Migraine is one of the most common forms of primary headache manifested by attacks of throbbing headache, more often by hemitype, in most cases accompanied by nausea, occasionally vomiting, poor tolerance of bright light (photophobia) and loud sounds (phonophobia). In almost one-third of patients, the attack is accompanied by transient neurological symptoms — migraine aura. The diagnostic criteria for migraines are listed in the International Classification of Headache Disorders, according to which primary, secondary forms of headache, as well as cranial neuralgia, central and primary facial pains, and other headaches are distinguished.

Primary headaches include:

- migraine, which is divided into two types: migraine without aura and migraine with aura;
- tension-type headache;
- bundle (cluster) headache and other trigeminal vegetative (autonomous) cephalgias;
- other primary headaches.

According to epidemiological research, migraines affect from 5 to 38 % of the world population [1]. In 2000, migraine was included in the list of diseases that pose a significant problem for humanity, due to its widespread, significant impact on the quality of life of patients and socioeconomic consequences [3].

Despite the fact that family burden is not included in the diagnostic criteria of chronic

tension-type headache and chronic migraine, the contribution of genetic factors into the determination of the pathogenesis of these diseases is very significant [4, 5].

The most significant evidence of the genetic origin of chronic tension-type headache and chronic migraines is provided by molecular genetic researches: the identification of the number of genes and loci on chromosomes, as well as the study of associations of candidate genes with the risk of the development of these diseases [6].

In the pathogenesis of chronic tension-type headache and chronic migraine, a significant role is played by the neurotransmitter serotonin, which, on the one hand, has a distinct effect on the cerebral vessels, on the other — participates in pain impulse conduction [7, 8, 9, 10]. Headache has a hereditary sensitivity to specific stimuli or to cyclic changes in the central nervous system, which is expressed in neurovascular reactions. Migraines appear due to a central neurochemical imbalance, which includes low serotonin levels. Abnormal neurotransmission of serotonin triggers a cascade of events which leads to headache and accompanying symptoms [11].

Dopamine is a neurotransmitter that is also involved in the regulation of blood circulation in the brain, which proves its participation in the pathological mechanisms of the occurrence of chronic tension-type headache and chronic

migraine. A low concentration of blood plasma dopamine leads to hypersensitivity of the corresponding receptors, which is one of the pathogenetic links in the formation of the disease [12, 13, 14].

An important role in the development of chronic tension-type headache and chronic migraine is played by tachykinins, one of the largest groups of neuropeptides with the similar C-terminal sequence Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂ [15]. The genes encoding the precursors of tachykinins are called preprotachykinins. Neurokinin A and substance P, encoded by the human TAC1 gene, participate in sensory neurotransmission [16] and regulation of the central process - the pain threshold [17].

Objective

To identify the molecular genetic risk factors for the development of chronic tension-type headache and migraine on the basis of the conducted molecular genetic study.

Materials and methods

The subjects of the study were patients with chronic tension-type headache and chronic migraine. The venous blood of 40 patients with the confirmed diagnosis of “chronic tension-type headache” (group 1) and 72 patients with the confirmed diagnosis of “chronic migraine” (group 2) who were undergoing inpatient treatment in the state institution “Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery” was used as the biological material for the study. The control group consisted of 30 practically healthy individuals. The age of the patients at the time of examination was Me (25/75 (percentile): for group 1 — 40.50 (31.00/46.00) years, for group 2 — 40.00 (31.00/46.00) years, for the control group — 41.00 (32.75/49.50) years. The gender distribution in the groups was as follows: in group 1, the female/male ratio was 82.50 % (n = 33)/18.50 % (n = 7), in group 2 — 81.94 % (n = 59)/18.06 % (n = 13), in the control group — 80.00 % (n = 24)/20.00 % (n = 6). As a result, the groups were comparable by gender and age.

DNA isolation from the biological material was performed by means of DNA sorption on the membrane surface of a special column (a set of reagents “ArtDNA MiniSpin” (“ArtBioTech”, BY).

To determine the concentration and degree of purity of the isolated DNA, we performed spectrophotometric studies (NanoDrop 1000, ThermoScientific, USA), at the same time deter-

mining the absorption ratio at the wavelengths of 260 and 280 nm (A₂₆₀/A₂₈₀).

The following targets were selected for the design of specific oligonucleotide primers: the gene encoding the serotonin transporter protein (*SLC6A4*) (GenBank ID 6532), the gene encoding dopamine-beta-hydroxylase (*DBH*) (GenBank ID 1621), and the gene encoding preprotachykinin (*TAC1*) (GenBank ID 6863).

The following pairs of specific oligonucleotide primers were used to identify 5-HTTLPR and G29A polymorphisms of the serotonin transporter gene *SLC6A4*:

S-1-F-5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3'

S-1-R-5'-GAGGGACTGAGCTGGA-CAACC-3' (for 5-HTTLPR detection);

S-2-F-5'-CTCACCAGCGTCACCACA-3'

S-2-R-5'-CTCACATCAACCCTGCTTAGG-3' (for G29A detection).

The following pairs of specific oligonucleotide primers were used to identify the polymorphisms of DBH2 and DBH3 of the dopamine-beta-hydroxylase *DBH* gene:

D-2-F-5'-GCAAAAGTCAGGCACATG-CACC-3'

D-2-R-5'-GTCAGCGAGATGGGGAGGTG-GA-3' (for DBH2 detection);

D-3-F-5'-TCCTTCATGCCTGGAGCCCAGT-GCTTGCT-3'

D-3-R-5'-GACAGGAAAGGTACTIONTATGACATTGGCACAG-3' (for DBH3 detection).

The following pairs of specific oligonucleotide primers were used to detect the rs7793277 and Intron3SNP polymorphisms of the preprotachykinin *TAC1* gene:

T-1-F-5'-GCCCTCTCCAGTTACAGACTGT-3'

T-1-R-5'-GCGGTACACTCTCCTGACCT-GTC-3' (for rs7793277 detection);

T-2-F-5'-GTGCGATGAATTCAAGGAAACGAT-3'

T-2-R-5'-CAAGTGATGTGGAAGAG-GATTTT-3' (for Intron3SNP detection).

The composition of the reaction mixture to detect polymorphisms in 5-HTTLPR and the G29A gene and serotonin Transporter *SLC6A4*: 1 µl genomic DNA (50 µg/µl) and 0.4 µl of each primer (5 mM) and 0.2 µl Taq polymerase (1 U µl), 5 µl of Master-Mix, of 13.0 µl DEPC; the final volume is 20 µl. The thermal cycling conditions are: 95 °C 3 min (hot start); 38 cycles — 95 °C 45 s (denaturation), 63 °C 60 s (annealing), 72 °C 60 s (elongation); 72 °C 7 min.

The composition of the reaction mixture to detect polymorphisms of DBH2 and DBH3 gene and the dopamine-beta-hydroxylase *DBH*: 1 µl genomic DNA (20 µg/µl) and 0.4 µl of each primer

(5 mm) and 0.2 µl Taq polymerase (5 U/µl), 5 µl Master-Mix, of 13.0 µl DEPC; the final volume is 20 µl. The thermal cycling conditions are: 94 °C 5 min (hot start); 40 cycles — 94 °C 30 s (denaturation), 60 °C 30 s (annealing), 72 °C 30 s (elongation); 72 °C 2 min.

The composition of the reaction mixture for the detection of the polymorphisms rs7793277 and Intron3SNP gene preprotachykinin *TAC1*: 1 µl genomic DNA (50 µg/µl) and 0.4 µl of each primer (5mM) and 0.2 µl Taq polymerase (1 U/µl), 5 µl of Master-Mix, of 13.0 µl DEPC; the final volume is 20 µl. The thermal cycling conditions are: 95 °C 5 min (hot start); 40 cycles — 95 °C 45 s (denaturation), 60 °C 30 s (annealing), 72 °C 30 s (elongation); 72 °C 5 min.

The detection of the allelic variants was performed by horizontal electrophoresis using a molecular weight marker.

The determination of the genotypes (homo- and heterozygous spectra) of the polymorphic gene variants was performed by means of the method of high resolution PCR product melting curves (high resolution melting analysis – HRM-analysis) using the intercalating dye EvaGreen. The tubes were filled with: 10 µl SsoFast EvaGreen, 2 µl direct primer, 2 µl reverse primer, 6 µl of isolated DNA. The total volume of the sample was 20 µl. The samples were placed in an amplifier. The device was programmed according to the following program: 98 °C 3 min (activation of the enzyme); 40 cycles 98 °C 5 s (denaturation), 55 °C 5 s (annealing/elonga-

tion). The removal of melting curves, which is a temperature increase from 75 ° to 95 °C with registration of the fluorescence intensity, was carried out in increments of 0.5 °C (5 s per step).

All quantitative data had a nonparametric distribution (the normality test was performed using the Kolmogorov-Smirnov criterion) and are presented as median and quartile values (Me (Q25/75)). Absolute and relative (%) indicators were used to characterize the frequency of the studied features. A 95 % confidence interval (CI) was determined for the relative indicators. To determine the degree of association of the studied factors with the risk of developing the disease, the criterion χ^2 Pearson was used. The critical significance level for testing statistical hypotheses is assumed to be at $p < 0.05$. To compare the studied groups by the frequency of the detection of the risk factors for the disease development, we used the calculation of the odds ratio with the data being compiled in a 2×2 table.

Results and discussion

The recording of the data of the conducted molecular genetic studies on the distribution of the allelic variants, as well as on the determination of the genotypic profile of 5-HTTLPR and G29A gene of the serotonin Transporter *SLC6A4* was done with the account of the study groups (table 1).

Table 1. Distribution of the allelic variants and genotypes of the serotonin transporter gene *SLC6A4* depending on the study group

Polymorphism	Allele/ Genotype	Group 1 (n = 40)		Group 2 (n = 72)		Control (n = 30)	
		n	%	n	%	n	%
5-HTTLPR	L	52	65.00	106	73.61	42	70.00
	S	28	35.00	38	26.39	18	30.00
	LL	19	47.50	42	58.33	15	50.00
	SS	7	17.50	8	11.11	3	10.00
	LS	14	35.00	22	30.56	12	40.00
G29A	G	75	93.75	117	81.25	58	96.67
	A	5	6.25	27	18.75	2	3.33
	GG	35	87.50	53	73.61	28	93.33
	AA	—	—	8	11.11	—	—
	GA	5	12.50	11	15.28	2	6.67

When analyzing the genetic structure of the patients with chronic tension-type headache and chronic migraine, the distribution of genotypes

characteristic of the Caucasian population was revealed: the frequency of the occurrence of the S-allele of 5-HTTLPR polymorphism is 0.32, the

frequency of genotypes corresponds to LL—0.47, SS — 0.15, LS — 0.38. According to our data, the genotypic profile of the patients with chronic tension-type headache and chronic migraine was characterized by the following indicators: LL — 0.47 and 0.58; SS — 0.18 and 0.11; LS — 0.35 and 0.31, respectively. The frequency of the S-allele was 0.5 and 0.26, respectively. When analyzing the allelic and genotypic profiles of the patients in the control group, there were no statistically significant differences ($p > 0.05$) in the distribution compared to the main group of patients, as well as compared with the population data.

Within the course of the molecular genetic studies aimed at the determination of the alleles and genotypes of the G29A polymorphism, it was found that the detection of A-alleles (and, respectively, the genotype of AA and GA) is typical for patients with chronic migraine: the frequency of the occurrence of the A-allele in group 1 was 0.06, in group 2 — 0.19, in the control group — 0.03. The genotype profile was characterized by the following distribution: in group 1, GG — 0.88, GA — 0.12; in group 2, GG — 0.74, GA — 0.15; in the control group, GG — 0.93, GA — 0.07. In group 2 of the patients with chronic migraine, the genotype profile was characterized by the presence of the AA genotype, which was detected in 8 patients (the frequency of the occurrence of AA was 0.11). Based on this fact, we suggested that there was a possible influence of the A-allele and, respectively, the AA and GA genotypes polymorphisms of the G29A polymorphism on the risk of developing chronic migraine.

The analysis of the significance of the differences in the frequency of the occurrence of signs was evaluated using the χ^2 criterion in the conjugacy table 2×2 . The odds ratio of the development of chronic migraine in the detection of A-allele amounted to OR = 1.393 (lower-upper boundary of the 95 % CI 1.206–1.608), $p < 0.05$; in identifying the GG-genotype, the odds ratio of the development of disease chronicity was OR = 1.235 (lower-upper boundary of the 95 % CI 0.941–1.619), $p < 0.05$; the identification of the AA genotype is the absolute criterion of the risk of developing chronic migraine.

The Yates-corrected χ^2 criterion was 7.039 for the A-allele 7.039 at $p < 0.05$, which indicates a statistically reliable significance of differences in outcomes depending on exposure to the risk factor. The odds ratio for the development of chronic migraine amounted to 6.692 (lower-upper boundary of the 95 % CI of 1.538–29.119), $p < 0.05$.

Thus, the laboratory criterion for the risk of developing chronic migraine is the detection of the A-allele, as well as GA- and AA-genotypes of the G29A polymorphism of the *SLC6A4* serotonin transporter gene.

The recording of the data of the conducted molecular genetic studies on the distribution of the allelic variants, as well as on the determination of the genotypic profile of DBH2 and DBH3 gene of dopamine-beta-hydroxylase *DBH* was done with the account of the study groups (table 2).

Table 2. Distribution of the allelic variants and genotypes of dopamine-beta-hydroxylase DBH gene depending on the study group

Polymorphism	Allele/ Genotype	Group 1 (n = 40)		Group 2 (n = 72)		Control (n = 30)	
		n	%	n	%	n	%
DBH2	Del	39	48.75	60	41.67	26	43.33
	Ins	41	51.25	84	58.33	34	56.67
	del/del	10	25.00	18	25.00	5	16.67
	ins/ins	11	27.50	30	41.67	9	30.00
	del/ins	19	47.50	24	33.33	16	53.33
DBH3	G	25	31.25	69	47.92	31	51.67
	A	55	68.75	75	52.08	29	48.33
	GG	7	17.50	15	20.83	14	23.33
	AA	22	55.00	18	25.00	12	20.00
	GA	11	27.50	39	54.17	34	56.67

The frequency of alleles and genotypes as per DBH2 polymorphic loci did not differ from the average population, and no deviations from the Hardy-Weinberg equilibrium were detected.

The frequency rates of Del-allele polymorphism DBH2 in the groups of patients with chronic headache of the tension-type and chronic migraine were 0.49 and 0.42, the detection rate of the Ins-allele — 0.51 and 0.58; the rate of the detection of genotypes in the studied groups was — del/del — 0.25 and 0.25, ins/ins 0.27 and 0.42, del/ins — 0.48 and 0.33. In the control group, the detection rate of Del- and Ins-alleles was 0.43 and 0.57, respectively; the genotype frequency was — del/del — 0.17, ins/ins — 0.53, and del/ins — 0.30.

Based on the performed studies, we found that the frequency of the occurrence of the A-allele DBH3 in the biological material of the patients with chronic tension-type headache was 0.68 as compared to 0.52 in the group of the patients with chronic migraine and 0.48 in the control group. In addition, an increase in the frequency of the detection of AA-genotype DBH3 in this group is noteworthy: 0.55 against 0.25 in group 2 and 0.20 in the control group. Based on this fact, we suggested there was a possible influence of the A-allele and AA-genotype of DBH3 polymorphism on the risk of developing chronic tension-type headache.

The analysis of the significance of differences in the frequency of the occurrence of signs was evaluated using the χ^2 criterion in

the conjugacy table 2×2 . The odds ratio of the development of chronic tension-type headache when detecting the A-allele was $OR = 1.467$ (lower-upper bound of 95 % CI 1.054–2.041), $p < 0.05$; with the AA genotype, the odds ratio was $OR = 1.823$ (lower-upper bound of 95 % CI 1.230–2.733), $p < 0.05$.

The Yates-corrected χ^2 criterion was 5.135 for the A-allele at $p < 0.05$, which indicates a statistically significant difference in outcomes depending on exposure to the risk factor. The ratio of chances for the development of chronic tension-type headache with the detection of the A-allele was 2.325 (lower-upper bound of 95 % CI 1.176–4.702) at $p < 0.05$; with the detection of the AA genotype — 4.889 (lower-upper bound of 95 % CI 1.644–14.543) at $p < 0.05$.

Thus, the laboratory risk criterion for the development of chronic tension-type headache is the detection of the A-allele, as well as the AA-genotype of the DBH3 polymorphism gene of dopamine-beta-hydroxylase *DBH*.

The recording of the data of the conducted molecular-genetic studies on the distribution of the allelic variants, as well as on the determination of the genotypic profile of rs7793277 and Intron3SNP of the protachykinin *TAC1* gene was done with the account of the study groups (table 3).

Table 3. Distribution of the allelic variants and genotypes of the preprotachykinin gene *TAC1* depending on the study group

Polymorphism	Allele/ Genotype	Group 1 (n = 40)		Group 2 (n = 72)		Control (n = 30)	
		n	%	n	%	n	%
rs7793277	G	56	70.00	122	84.72	42	70.00
	C	24	30.00	22	15.28	18	30.00
	GG	27	67.50	53	73.61	15	50.00
	CC	11	27.50	3	4.17	3	10.00
	GC	2	5.00	16	22.22	12	40.00
Intron3SNP	G	70	87.50	94	65.28	39	65.00
	C	10	12.50	50	34.72	21	35.00
	GG	32	80.00	30	41.67	13	43.33
	CC	2	5.00	8	11.11	4	13.34
	GC	6	15.00	34	47.22	13	43.33

On the basis of the conducted molecular genetic studies, we found an increase in the frequency of the detection of the rs7793277 G-allele in the biological material of the patients with chronic migraine – it was 0.85, while in the group of the patients with chronic tension-type headache and in the control group — 0.70.

A similar trend was found for the GG genotype rs7793277 — in the group of the patients with chronic migraine, it was 0.74, while in the group of the patients with chronic headache and the control group, it was 0.68 and 0.50, respectively. Based on the obtained data, we suggested there was a possible influence of

the G-allele and GG-genotype on the risk of developing chronic migraine.

The analysis of the significance of differences in the frequency of the occurrence of signs was evaluated using the χ^2 criterion in the conjugacy table 2×2 . The odds ratio of developing chronic migraine with the detection of the G-allele was OR = 1.353 (lower-upper limits of 95 % CI 1.008–1.815), $p < 0.05$; with the detection of the GG-genotype, the odds ratio of developing chronic disease was OR = 1.395 (lower-upper limits of 95 % CI 1.008–1.929), $p < 0.05$.

The Yates-adjusted χ^2 criterion was 4.927 for the G-allele at $p < 0.05$, which indicates statistically significant differences in outcomes depending on the exposure to the risk factor. The odds ratio for the development of chronic migraine in the detection of the G-allele was 2.377 (lower-upper bounds 95 % CI 1.164–4.857) at $p < 0.05$; in the detection of the GG-genotype — 2.789 (lower-upper bounds 95 % CI 1.149–6.773), $p < 0.05$.

Thus, the laboratory criterion for the risk of developing chronic migraine is the identification of the G-allele, as well as the GG-genotype of the rs7793277 polymorphism of the *TAC1* preprotachikinin gene.

In the biological material of the patients with chronic tension-type headache, a statistically significant increase was revealed in the detection rate of G-allele Intron3SNP — 0.88 against 0.65 in chronic migraine and in the control group, respectively; as well as an increase in the detection rate of GG-genotype Intron3SNP — 0.80 with chronic tension-type headache, 0.42 and 0.43 in chronic migraine and control group, respectively. Based on the obtained data, we suggested there was a possible influence of the G-allele and GG-genotype on the risk of developing chronic tension-type headache.

The analysis of the significance of differences in the frequency of the occurrence of signs was evaluated using the χ^2 criterion in the 2×2 conjugacy table. The odds ratio of the development of chronic tension-type headache when detecting the G-allele was OR = 1.991 (lower-upper limits of 95 % CI 1.008–1.815), $p < 0.05$;

when detecting the GG-genotype, the odds ratio of developing chronic disease was R = 1.395 (lower-upper limits of 95 % CI 1.008–1.929), $p < 0.05$.

The Yates-adjusted χ^2 criterion was 4.927 for the G-allele at $p < 0.05$, which indicates statistically significant differences in outcomes depending on the exposure to the risk factor. The odds ratio for the development of chronic tension-type headache when detecting the G-allele was 1.991 (lower-upper bounds 95 % CI 1.173–3.379) at $p < 0.05$; when detecting the GG-genotype — 2.222 (lower-upper bounds 95 % CI 1.218–4.053) at $p < 0.05$.

Thus, the laboratory criterion for the risk of developing chronic tension-type headache is the identification of the G-allele, as well as the GG-genotype of the Intron3SNP polymorphism of the *TAC1* preprotachikinin gene.

Conclusions

The molecular genetic risk factors for the development of chronic tension-type headache have been identified: the detection of the A-allele and AA-genotype of the DBH3 polymorphism of the dopamine-beta-hydroxylase *DBH* gene increases the probability of developing chronic disease by 1.467 and 1.823 times, respectively; the identification of the G-allele and GG-genotype of the gene polymorphism Intron3SNP preprotachikinin *TAC1* increases the likelihood of the chronic disease by 1.991 and 1.395 times, respectively.

The molecular genetic risk factors for the development of chronic migraine: A-allele and GA-genotype of the G29A polymorphism of the serotonin transporter gene *SLC6A4* increases the likelihood of the development of the chronic disease by 1.393 and 1.235 times respectively, and the detection of AA-genotype is an absolute risk factor for the development of the chronic diseases; the identification of the G-allele and GG-genotype of the gene polymorphism rs7793277 preprotachikinin *TAC1* increases the likelihood of developing chronic diseases by 1.353 and 1.395 times, respectively.

References

- Olesen J, Dodick DW, Ducros A, Evers S, First MB, Goadsby PJ, et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018;38(1). <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Albers L, Straube A, Landgraf M, Filippoulos F, Heinen F, von Kries R. Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany - burden of disease and health care utilization. *J Headache Pain*. 2015;16:52. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0534-4>
- Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study. Implications for neurology. *Arch. Neurol*. 2000;57(3):418–420.
- Merikangas KL. Genetics of migraine and other headache. *Curr. Opin. Neurol*. 1996;9(2):202–205. <https://doi.org/10.1097/00019052-199606000-00008>

5. Russel MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ Clinical Research*. 1995;311(7004):541–544. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7004.541>
6. Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum. Genet*. 2009;126(1):115–132. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0684-z>
7. Borroni B, Brambilla C, Liberini P, Rao R, Archetti S, Gipponi S, et al. Functional serotonin 5-HT₁PR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. *J. Headache Pain*. 2005;6:182–184. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0179-9>
8. Di Giacomo V, Ferrante C, Ronci M, Ronci M, Di Valerio V, Rapino M, et al. Multiple pharmacological and toxicological investigations on Tanacetum parthenium and Salix alba extracts: Focus on potential application as anti-migraine agents. *Food Chem Toxicol*. 2019;133:110783. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110783>
9. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007;27(11):1293–300. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x>
10. Gellynck E, Heynink K, Andressen KW, Haegeman G, Levy FO, Vanhoenacker P et al. The serotonin 5-HT₇ receptors: two decades of research. *Exp Brain Res*. 2013;230(4):555–568. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3694-y>
11. Hannon E, Weedon M, Bray N, O'Donovan M, Mill J. Pleiotropic Effects of Trait-Associated Genetic Variation on DNA Methylation: Utility for Refining GWAS Loci. *Am J Hum Genet*. 2017;100(6):954–959. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.013>
12. Cherchi A, Stochino E, Piccardi MP, Zompo M. Role of dopaminergic system in migraine. *J Headache Pain*. 2001;2(1):47–49. <https://doi.org/10.1007/s101940170009>
13. Sicuteri F. Dopamine, the second putative protagonist in headache. *Headache*. 1977;17(3):129–131. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1977.hed1703129.x>
14. Mascia A, Afra J, Schoenen J. Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological, and therapeutic data. *Cephalalgia*. 1998;18(4):174–182. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1804174.x>
15. Pennefather JN, Lecci A, Candenas ML, Patak E, Pinto F, Maggi CA. Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci*. 2004;74:1445–1463. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.039>
16. Kostyk SK, Kowall NW, Hauser SL. Substance P immunoreactive astrocytes are present in multiple sclerosis plaques. *Brain Res*. 1989;504(2):284–288. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91369-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91369-3)
17. Palma C, Minghetti L, Astolfi M, Ambrosini E, Silberstein FC, Manzini S, et al. Functional characterization of substance P receptors on culture human spinal chord astrocytes; synergism of substance P with cytokines in inducing interleukin-6 and prostaglandin-E₂ production. *Glia*. 1997;21(2):183–193. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1136\(199710\)21:2<183::aid-glia2>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1136(199710)21:2<183::aid-glia2>3.0.co;2-8)

Information about authors / Информация об авторах

Svetlana A. Kostiuk, DMedSc, Professor, Chief Researcher at the Science-Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3252-2626>; e-mail: s.kostiuk@mail.ru

Olga S. Poluyan, PhD (Biol), Leading Researcher at the Science-Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-2776>; e-mail: olga.poluyan@mail.ru

Maxim V. Simirski, student, Belarusian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1044-5401>; e-mail: simirski@mail.ru

Irina P. Marjenko, PhD (Med), Leading Researcher at the Science-Research Laboratory of the Neurological Department, Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6851-1016>; e-mail: iramaryenko@gmail.com

Костюк Светлана Андреевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3252-2626>; e-mail: s.kostiuk@mail.ru

Полуян Ольга Сергеевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-2776>; e-mail: olga.poluyan@mail.ru

Симирский Максим Викторович, студент, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1044-5401>; e-mail: simirski@mail.ru

Марьенко Ирина Павловна, к.м.н., ведущий научный сотрудник неврологического отдела, ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6851-1016>; e-mail: iramaryenko@gmail.com

Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Svetlana A. Kostiuk
e-mail: s.kostiuk@mail.ru

Костюк Светлана Андреевна
e-mail: s.kostiuk@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 26.04.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021

УДК 616.98:578.834.1]-08

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

COVID-19: пошаговые стратегии лечения

© Д. П. Саливончик

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность использования антикоагулянтной и глюкокортикостероидной терапии у пациентов с инфекцией COVID-19, определить пошаговые решения в назначении лекарственной терапии на стационарном этапе.

Материалы и методы. Выполнено два рандомизированных сплошных проспективных сравнительных исследования, включающих 1801 пациента с доказанным диагнозом коронавирусной пневмонии, находящихся на стационарном лечении в ноябре-декабре 2020 года (1004 пациента) в учреждении «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» и в феврале 2021 года (797 пациентов) — в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3».

Результаты. Пошаговая стратегия лечения пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19 заключается в разделении пациентов на группы высокого и умеренного риска неблагоприятного прогноза (на основании разработанных предикторов) в первые сутки при госпитализации. У пациентов умеренного риска «протокольная» терапия стабилизирует состояние, высокого риска — не эффективна. Ранняя упреждающая антикоагулянтная терапия (АКТ) и индивидуальная гормональная терапия (до пульс-терапии) позволяют стабилизировать состояние пациентов, увеличить выживаемость с 82,1 до 96,8 %, $p = 0,0001$. Дополнительными шагами рассматриваются целевое использование тоцилизумаба в соматическом отделении до реанимационного (70 % выживаемости, $p = 0,031$), кислородотерапия, пронопозиция, катетеризация пациента, использование отечественного гепатопротектора, мембраностабилизирующего, антиишемического препарата «Тиотриазолин» у пациентов с высоким уровнем лактата (лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, стабилизирующего метаболические процессы в пораженных органах (в динамике на $342,7 \pm 92,8$ Ед/л за 5 дней использования по сравнению с контрольной группой, $p = 0,0001$). При стабилизации состояния использование дыхательной и физической реабилитации является заключительными шагами стратегии восстановления пациента на стационарном этапе.

Заключение. Лечебная антикоагулянтная и индивидуальная глюкокортикостероидная терапия в сочетании с кислородотерапией, использованием в ряде случаев тиотриазолина у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода с инфекцией COVID-19 позволила увеличить выживаемость с 82,1 до 96,8 % на госпитальном этапе, $p = 0,0001$.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, антикоагулянтная терапия, глюкокортикостероидная терапия, тиотриазолин, стратификация риска неблагоприятного прогноза, выживаемость.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Саливончик ДП. COVID-19: пошаговые стратегии лечения. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):155-162. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

COVID-19: step-by-step treatment strategies

© Dmitry P. Salivonchik

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of anticoagulant and glucocorticosteroid therapy in patients with COVID-19, to determine step-by-step solutions in the prescription of drug therapy at the inpatient stage.

Materials and methods. We performed two randomized continuous prospective comparative studies including 1,801 patients diagnosed with COVID-19 pneumonia who were undergoing inpatient treatment in November-December 2020 (1,004 patients) in Gomel Regional Clinical Hospital for the Disabled of World War II and in February 2021 (797 patients) in Gomel City Clinical Hospital No. 3.

Results. The step-by-step strategy for treating patients with pneumonia associated with COVID-19 is to divide the patients into groups of high and moderate risks of adverse outcomes (based on the developed predictors) on the first day of hospitalization. In moderate-risk patients, the “protocol” therapy stabilizes the condition; in high-risk patients, it is not effective. Early preemptive anticoagulant therapy (ACT) and individual hormone therapy (prior to pulse therapy) may stabilize the condition of the patients, increase the survival rate from 82.1 % to 96.8 %, $p = 0.0001$. The additional steps are: targeted use of tocilizumab in the Somatic Department before the Intensive Care Department (70 % survival, $p = 0.031$), oxygen therapy, pronation, catheterization of patients, use of the domestic hepatoprotector, membrane-stabilizing anti-ischemic drug “Thiotriazoline” in patients with high blood lactate levels (lactate dehydrogenase (LDH)), which stabilizes metabolic processes in the affected organs (in dynamics by 342.7 ± 92.8 units/l for 5 days compared to the control group, $p=0.0001$). When the patient’s condition gets stabilized, the use of respiratory and physical rehabilitation are the final steps of the recovery strategy at the inpatient stage.

Conclusion. Therapeutic anticoagulant and individual glucocorticosteroid therapy in combination with oxygen therapy, the use of thiotriazoline in some COVID-19 patients being at a high risk of adverse outcomes have led to an increased survival rate — from 82.1 % to 96.8 % at the hospital stage, $p = 0.0001$.

Key words: COVID-19, pneumonia, anticoagulant therapy, glucocorticosteroid therapy, thiotriazoline, stratification of the risk of adverse outcomes, survival rate.

Conflict of interest: author declares no conflict of interest.

Sources of funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Salivonchik DP. COVID-19: step-by-step treatment strategies. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):155-162. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

Введение

Заболеемость и смертность от инфекции COVID-19 сохраняется на высоком уровне, несмотря на поиск и внедрение в лечебный процесс большого числа инновационных методик [1, 2]. Неэффективность одних лекарственных препаратов (антибиотики, гидроксихлорохин, ремдесивир, иммуномодуляторы), поиск новых (лечебные дозы антикоагулянтной терапии, глюкокортикоидная терапия в высоких дозах, пульс-терапия, использование тиотриазолина – антиишемического препарата, мембранокорректора, антиоксиданта, гепатопротектора, метаболита, препятствующего росту повреждения в клетках (увеличению лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), изменчивость вируса, многообразие клинических форм заболевания требовали проведения рандомизированных международных, локальных исследований с учетом требований доказательной медицины с дальнейшим всесторонним анализом полученных результатов. Изучение накопленного опыта, стартовавшее в феврале 2021 года вакцинирование населения всех стран мира позволяют прогнозировать падение заболеваемости к осени текущего года, прерывание пандемии в целом.

Профессорско-преподавательский состав учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» поступательно инициировал организацию

нескольких сплошных рандомизированных проспективных исследований на клинических базах вуза совместно с руководством практического здравоохранения области с целью снижения смертности населения Гомельской области на стационарном этапе. Детальный анализ полученных результатов, безопасность и эффективность предложенной терапии, дальнейшая разработка и утверждение в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению, возможное включение эффективных схем диагностики и лечения пациентов позволит скорректировать существующие протоколы диагностики и лечения пациентов с инфекцией COVID-19.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность использования антикоагулянтной и глюкокортикоидной терапии у пациентов с инфекцией COVID-19, определить пошаговые решения в назначении лекарственной терапии на стационарном этапе.

Материалы и методы

Организовано открытое проспективное рандомизированное сплошное сравнительное исследование 1004 пациентов с доказанным диагнозом коронавирусной пневмонии на базе учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отече-

ственной войны» (У «ГОКГ ИОВ», **исследование 1**) за ноябрь и декабрь 2020 года и проспективное сплошное сравнительное исследование 797 пациентов на базе государственного учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» в феврале 2021 года (ГУЗ «ГКБ № 3», **исследование 2**). Этическими комитетами учреждений У «ГОКГ ИОВ» и ГУЗ «ГКБ № 3» не найдено нарушений, противоречащих этике и морали в проведении исследований. Лечение пациентов, оценка тяжести состояния осуществлялись согласно временным протоколам диагностики и лечения инфекции COVID-19, утвержденным МЗ РБ [3]. Дополнительно проводилась стратификация риска неблагоприятного исхода течения коронавирусной инфекции по комбинированному показателю: по шкале ШОКС-COVID (> 10 баллов), кислородозависимости ($SpO_2 < 92\%$), уровню иН/Л (> 6,7), абсолютному уровню лимфоцитов ($< 0,8 \times 10^9$), уровню ЛДГ (> 800 Ед/л), индексу коморбидности (> 3), длительности лихорадки (> 5 дней), данным КТ (2–4-я степень поражения), уровню интерлейкина-6 (> 40 нг/мл), уровню D-димера (> 1000 нг/мл), после чего в обеих группах пациенты делились на высокий (КТ2 и выше плюс превышение указанного в скобках одного из значений) и умеренный риски неблагоприятного исхода. Подтверждение диагноза проводилось путем проведения полимеразной цепной реакции на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носа.

Пациентов включали в исследование при соблюдении всех правил GCP – GOOD Clinical Practice (качественной клинической практики), если они добровольно подписали информированное согласие, соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Исследование проводилось в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз COVID-19-пневмонии, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерием исключения из исследования являлось нежелание участвовать в исследовании.

Рандомизация с использованием таблицы случайных чисел проводилась в день госпитализации. Анализ данных в группах высокого риска неблагоприятного исхода проводился с дважды заслепленными конечными точками: на следующий день после го-

спитализации и на этапе статистической обработки, что полностью исключает влияние субъективных факторов на оценку полученных результатов исследования.

При стратификации пациентов основной группы в высокий риск неблагоприятного прогноза доза антикоагулянта менялась на 7500 МЕ дальтепарина натрия подкожно 2 раза в день при весе до 100 кг и 10000 МЕ подкожно 2 раза в день при весе более 100 кг и отсутствии противопоказаний. При невозможности введения (отсутствии) НМГ пациентам высокого риска неблагоприятного исхода в основной группе назначался нефракционированный гепарин (НФГ) 7500 Ед через 6 часов подкожно либо 10000 Ед внутривенно на дозаторе с учетом массы тела и контролем АЧТВ через каждые 6 часов с последующей коррекцией вводимой дозы препарата. В контрольной группе при определении высокого либо умеренного риска неблагоприятного прогноза назначался нефракционированный гепарин 5000 Ед через 8 часов пациентам весом до 100 кг, 7500 Ед — весом более 100 кг либо НМГ 0,3 и 0,6 мл 1 раз в день.

Глюкокортикостероидная терапия (ГКС) назначалась исходя из тяжести клинического состояния, риска неблагоприятного прогноза, сохранения лихорадки, падения сатурации менее 92% [3]. Ряду пациентов ($n = 23$), подписавших информированное согласие, имеющих высокий уровень повреждения легочной ткани ($ЛДГ > 800$ Ед/л), консилиумом назначался отечественный антиоксидант, мембранокорректор, противоишемический препарат, гепатопротектор, препарат метаболического действия «Тиотриазолин» 2,5% — 4,0 в/венно на 150 мл физраствора 1 раз в день в течение 10 дней, снижающий уровень ЛДГ в основной группе, связывающий протоны водорода, снижающий явления ацидоза, возобновляющий энергетический баланс клетки в условиях ишемии [4]. По данным КТ все 1004 пациента имели признаки двухсторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. Компьютерная томография выполнялась на 16-рядном компьютерном томографе General Electric (США).

В качестве первичной конечной точки исследования использовалась оценка эффективности (выживаемость) и безопасности (частота кровотечений, в том числе фатальных, по рекомендациям международного общества по тромбозам и гемостазу (ITSH) использования лечебной дозы антико-

агулянтной терапии у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода в основной группе). Средний возраст пациентов в **исследовании 1** составил 60,4 (51,0;69,0) года в основной группе, 47,9 % мужчин в основной группе, 60,3 (51,0;69,0) года, 38,7 % — в контрольной, $p > 0,05$. В **исследовании 2** средний возраст пациентов составил 65,1 (56,0;72,0) года в основной группе, 47,4 % мужчин в основной группе; 64,6 (55,0;72,0) года, 43,0 % — в контрольной, $p > 0,05$. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана и 25 %, 75 % процентиля). При обработке качественных признаков использованы критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность либо двухсторонний вариант точного критерия Фишера с применением при необходимости поправки Бонферрони. Количественные данные между группами сравнивались с использованием критерия Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$. Для расчета выживаемости использовалось построение кривой Каплан — Мейера. В работе использовался статистический пакет SPSS 17,5.

В качестве вторичной конечной точки исследования оценивали эффективность различных доз гормональной терапии в зависимости от индекса нейтрофилы/лимфоциты и абсолютного числа лимфоцитов в общем анализе крови на фоне инфекции COVID-19.

Результаты и обсуждение

Учитывая большой объем данных (истории болезни 1801 пациента), предпринята попытка сформировать пошаговую стратегию лечения пациентов с пневмониями на фоне инфекции COVID-19 в стационаре.

Шаг первый. Снижение смертности — главная задача любого исследования. Все последующие шаги направлены на реализацию этой задачи. Для ее решения необходимо **одновременно** выполнить два условия: восстановить микроциркуляцию артериального и венозного русла альвеол и остановить распространение вируса, уменьшить воспалительный «отек» альвеол с потерей их функции. Многочисленные зарубежные источники свидетельствовали об отсутствии преимущества лечебной дозы антикоагулянтов над профилактической [5–8]. Российские исследователи предполагали эффективность лечебных доз антикоагулянтной терапии (АКТ) и большого числа тромбозов при аутопсии на профилактических дозах [9–10].

Шаг второй. Деление пациентов по рискам неблагоприятного прогноза. Данный шаг важен также с позиции двух составляющих. Во-первых, возможность прогнозирования утяжеления состояния пациентов в течение нескольких ближайших дней предопределяет изменение стратегии и тактики медикаментозной терапии для упреждения развития такого состояния. Во-вторых, наибольший процент смертности формируется именно в этой группе пациентов (высокий риск неблагоприятного прогноза). Сочетание клинических и лабораторно-инструментальных данных позволило разработать предикторы неблагоприятного прогноза (приведены в разделе «Материал и методы»).

Исследование 1 позволило сделать собственные выводы и, в итоге, оценить выживаемость пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19 при назначении упреждающей осложнения лечебной дозы АКТ у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода (рисунок 1).

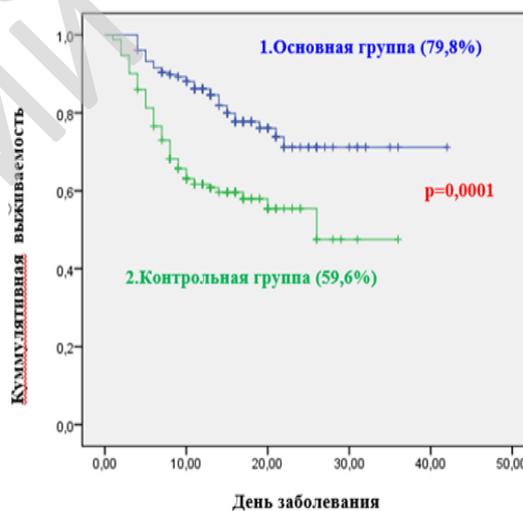


Рисунок 1. Выживаемость у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода с пневмонией при инфекции COVID-19 между основной и контрольной группами заболевания:

1 — основная группа ($n = 178$), 36 неблагоприятных событий (20,2 %); 2 — контрольная группа ($n = 171$), 69 неблагоприятных событий (40,4 %)

Анализ выживаемости пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19 (рисунок 1) свидетельствует о достоверном увеличении выживаемости в основной группе (79,8 %) при назначении лечебной дозы антикоагулянтов над профилактической в контрольной группе (59,6 %, $p = 0,0001$). Однако воздействие лишь на звено антикоагуляции

без адекватного купирования воспалительного, в том числе иммунного процесса не может привести к высокому проценту выживаемости в целом. В группах умеренного риска неблагоприятного прогноза достоверности различий по выживаемости между группами не получено, $p > 0,05$.

Шаг третий. Выбор противовоспалительной терапии. Важным пунктом пошаговой стратегии является не попытка лечения осложнений COVID-19, а упреждение их развития [11–12]. Уникальность прогрессирования заболевания заключается в неэффективности у кислородзависимых пациентов «протокольной» ГКС-терапии [13]. Доза 16 мг по дексаметазону в соматическом отделении

не всегда приносила пользу при сатурации пациентов 88–92 %, при падении сатурации ниже 88 % ни 16, ни 32 мг не приносили стабилизации общего состояния.

В ходе **исследования 2** были разработаны подходы к назначению «адекватной» ГКС-терапии: при падении абсолютного числа лимфоцитов менее $0,8 \times 10^9$ необходимая доза дексаметазона более 16 мг — 32 мг либо 32/16 мг (по решению консилиума) при числе лимфоцитов менее $0,6 \times 10^9$ (пульс-терапия 0,5 г метилпреднизолона). Решение консилиумов с назначением пульс-терапии 500 мг позволило стабилизировать процесс и увеличить выживаемость в **исследовании 2** (рисунок 2).



Рисунок 2. Выживаемость в стационаре пациентов с инфекцией COVID-19 с пневмонией среди основной и контрольной групп при высоком риске неблагоприятного исхода

При адекватном сочетании лечебной дозы антикоагулянтной терапии и подборе индивидуальной гормональной терапии выживаемость пациентов с инфекцией COVID-19 увеличилась с 82,1 до 96,8 %, в 5,59 раза, $p = 0,0001$. За время **исследования 2** зарегистрирован лишь один тромбоз глубоких вен голени и три гематомы, не требующих хирургической коррекции. Применение антибактериальной терапии после 10–14 дня заболевания основывалось на клиническом неблагополучии пациента, появлении гнойной мокроты, на основании значимого повышения лабораторных маркеров (прокальцитонина). Анализ значения индекса нейтрофилы/лимфоциты и абсолютное зна-

чение лимфоцитов позволяли своевременно ранжировать пациентов в группы высокого риска и корректировать «текущую» терапию, похожие данные отмечены зарубежными авторами [14–15]. Подготовка и утверждение инструкции на метод в отношении адекватной АКТ и ГКС-терапии может позволить адаптировать изменение терапии у пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза. В группах умеренного риска неблагоприятного прогноза достоверности различий по выживаемости между группами не получено, $p > 0,05$.

Шаг четвертый. Использование тоцилизумаба. В **исследовании 2** выживаемость пациентов в отделении интенсивной тера-

пии при использовании данного препарата составила 30 % (вводился чаще при значении ИЛ-6 > 150 нг/мл). При смещении назначения тоцилизумаба в соматические отделения при значениях ИЛ-6 40–50 нг/мл и наличии других показаний эффективность данной терапии в плане выживаемости составила 70 % ($n = 31$, $p = 0,031$).

Шаг пятый. Кислородотерапия. Использование «типоксического» теста ежедневно позволяет узнать истинную сатурацию и определить с коррекцией необходимую дозу АКТ и ГКС-терапии. Соблюдение пациентами пропозиции. В отделении реанимации зарекомендовала себя SPAP терапия как стабилизирующая общее состояние эффективная методика.

Шаг шестой. Купирование повреждения в легочной ткани (снижение АДГ). Инфекция COVID-19 протекает с выраженным нарушением оксигенации крови, повреждением альвеол, митохондрий и разобщением окислительного фосфорилирования. Единственным путем выработки энергии для жизненно важных процессов при тяжелом течении заболевания является анаэробное окисление глюкозы, которое с трудом выполняет потребности организма в энергии. Ценой такому пути выработки энергии является выраженный ацидоз со стремительным ростом лактатдегидрогеназы венозной крови, протонов водорода в цитоплазме либо лактата в артериальной крови, напрямую коррелируя с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Итог — гибель клетки. Своевременная АКТ, снижение вероятности тромбоза снижает уровень АДГ в крови. Из известных препаратов, напрямую снижающих уровень лактата (АДГ) в крови, возможно использование *тиотриазолина*, позволяющего развернуть реакцию образования пировиноградной кислоты из лактата, активирующего малатаспартатный шунт в митохондриях, работу цикла Кребса [4]. Использование *тиотриазолина* у ряда пациентов в **исследовании 2** ($n = 23$) позволило стабилизировать их состояние, уменьшить повреждение клеток, достоверно снизить уровень АДГ в основной группе в динамике на $342,7 \pm 92,8$ Ед/л (с $495,7 \pm 136,8$ Ед/л

до $153,0 \pm 26,5$ Ед/л за 5 дней использования по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$), значимо улучшить качество жизни пациентов.

Шаг седьмой. Дыхательная и физическая реабилитация. Постепенные дыхательные упражнения. Дозированная физическая тренировка лежа, сидя в кислородной маске, стоя, в дальнейшем использование ходьбы позволяет ускорить выписку в среднем на 4–5 дней по сравнению с контрольной группой.

Шаг восьмой. Катетеризация мочевого пузыря. Ограничение физической активности, снижение энергозатрат организма. Данный шаг позволил исключить развитие неблагоприятных исходов при движении в туалет и невозможности энергообеспечения данного процесса с дальнейшим резким падением сатурации, увеличением одышки, декомпенсацией общего состояния.

Таким образом, пошаговая стратегия с выделением пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза позволяет предупредить развитие осложнений инфекции COVID-19 на госпитальном этапе и увеличить выживаемость в целом посредством использования лечебной дозы антикоагулянтной и индивидуальной глюкокортикостероидной терапии, подачи достаточного потока кислорода, прекращения двигательной нагрузки в момент клинического неблагополучия, катетеризации мочевого пузыря, снижения уровня образования лактата, восстановления функции печени, стабилизации энергообразования в критически пораженных органах при использовании тиотриазолина, обучения дыхательной и физической реабилитации.

Заключение

Лечебная антикоагулянтная и индивидуальная глюкокортикостероидная терапия в сочетании с кислородотерапией, использованием в ряде случаев тиотриазолина у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода с инфекцией COVID-19 позволила увеличить выживаемость с 82,1 до 96,8 % на госпитальном этапе, $p = 0,0001$.

Список литературы

1. Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2092–2112. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa462>

2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

3. Временные рекомендации по лечению COVID-19. Приказ МЗ РБ № 615 от 05.06.2020 г., в ред. приказов МЗ РБ № 1195 от 11.11.2020 г., № 1355 от 17.12.2020 г.

4. Саливончик ДП, Саливончик ЕИ. Энергетический коллапс при COVID-19: диагностика и лечение. *Реценз.* 2020;23(5):680-693.

5. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons.* 2020;231(2):193–203.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>

6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(4):844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

7. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(5):1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>

8. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76(1):122–124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>

9. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Акопян ЖА, Мацкеплишвили СТ, Плисюк АГ и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: кохортный против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном

рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология.* 2020;60(9):4–21. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338>

10. Зайратьянц ОВ, ред. *Патологическая анатомия COVID-19:* Атлас. Москва, РФ: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. 140 с.

11. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Мацкеплишвили СТ, Краснова ТН, Малахов ПС и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология.* 2020;60(6):15–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>

12. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

13. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020;34(6):1503–1511. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0848-3>

14. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine.* 2020;18(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>

15. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine.* 2012;5(1):2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>

References

1. Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal.* 2020;41(22):2092–2112. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa462>

2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

3. Временные рекомендации по лечению COVID-19. Приказ МЗ РБ № 615 от 05.06.2020 г., в ред. приказов МЗ РБ № 1195 от 11.11.2020 г., № 1355 от 17.12.2020 г. (In Russ.)

4. Саливончик ДП, Саливончик ЕИ. Энергетический коллапс при COVID-19: диагностика и лечение. *Retsept.* 2020;23(5):680-693. (In Russ.)

5. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons.* 2020;231(2):193–203.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>

6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(4):844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

7. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(5):1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>

8. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76(1):122–124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>

9. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Акопян ЖА, Мацкеплишвили СТ, Плисюк АГ, et al. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in open prospective randomized trial (COLORIT). *Kardiologiya.* 2020;60(9):4–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338>

10. Zayrat'yants OV, red. *Patologicheskaya anatomiya COVID-19:* Atlas. Moskva, RF: GBU «NIOZMM DZM»; 2020. 140 p. (In Russ.)

11. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Мацкеплишвили СТ, Краснова ТН, Малахов ПС, et al. Steroid pulse -therapy in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya.* 2020;60(6):15-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>

12. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

13. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.*

2020;34(6):1503–1511. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0848-3>

14. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>

15. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*. 2012;5(1):2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>

Информация об авторе / Information about author

Саливончик Дмитрий Павлович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом функциональной диагностики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>; e-mail: barol1@rambler.ru

Dmitry P. Salivonchik, DMedSc, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No.3 with the course of Functional Diagnostics, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>; e-mail: barol1@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Саливончик Дмитрий Павлович
e-mail: barol1@rambler.ru

Dmitry P. Salivonchik
e-mail: barol1@rambler.ru

Received / Поступила в редакцию 01.06.2021

Revised / Поступила после рецензирования 08.06.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021