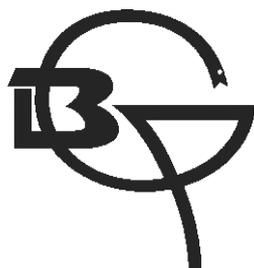


ISSN 2541-9420

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA



Том 3

№6

2018

ИРКУТСК

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (Россия, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., д.м.н., профессор РАН (Россия, Иркутск)

Сороковиков В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)

Ответственный секретарь

Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Григорьев Е.Г., чл.-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Колесникова Л.И., академик РАН (Россия, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Янагихара Р. доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Айзман Р.И., д.м.н. (Россия, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Белокрыницкая Т.Е., д.м.н., профессор (Россия, Чита), Бохан Н.А., академик РАН (Россия, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (Россия, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дыгай А.М. академик РАН (Россия, Томск); Колосов В.П., академик РАН (Россия, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (Россия, Улан-Удэ); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чиба); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (Россия, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (Россия, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (Россия, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (Россия, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАН (Россия, Иркутск); Саляев Р.К., член-корр. РАН (Россия, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (Россия, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (Россия, Москва).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел. (3952) 20-90-48.

http://actabiomedica.ru

E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77-69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 года журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук».

Основан в 1993 году.

Учредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ ИНЦХТ) (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59 А).

Журнал включен в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2015 г. – 0,280.

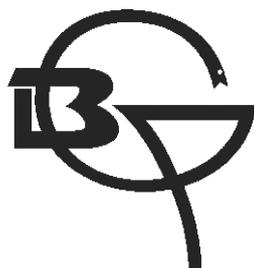
Подписной индекс 24347.

ISSN (Online) 2587-9596

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

ISSN 2541-9420

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA



Vol. 3

N6

2018

IRKUTSK

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Doctor of Medical Sciences (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Doctor of Biological Sciences (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Yurieva T.N., Doctor of Medical Sciences (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Aizman R.I., Doctor of Medical Sciences (*Russia, Novosibirsk*); Atshabar B.B., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Kazakhstan, Almaty*); Belov A.M., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Moscow*); Belokrinitskaya T.E., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Chita*); Bokhan N.A., Academician of RAS (*Russia, Tomsk*); Danchinova G.A., Doctor of Biological Sciences (*Russia, Irkutsk*); Dzyatkovskaya E.N., Doctor of Biological Sciences, Professor (*Russia, Moscow*); Dubrovina V.I., Doctor of Biological Sciences (*Russia, Irkutsk*); Dygai A.M., Academician of RAS (*Russia, Tomsk*); Kolosov V.P., academician of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Doctor of Biological Sciences, Professor (*Russia, Irkutsk*); Kozhevnikov V.V., Doctor of Medical Science, Professor (*Russia, Ulan-Ude*); Mazutsava T., MD, Professor (*Japan, Chiba*); Makarov L.M., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Moscow*); Malyshev V.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Irkutsk*); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (*Russia, Krasnoyarsk*); Ogarkov O.B., Doctor of Medical Sciences (*Russia, Irkutsk*); Plekhanov A.N., Doctor of Medical Sciences (*Russia, Ulan-Ude*); Pogodina A.V., Doctor of Medical Sciences (*Russia, Irkutsk*); Protopopova N.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Irkutsk*); Savchenkov M.F., Academician of RAS (*Russia, Irkutsk*); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (*Russia, Irkutsk*); Sutturina L.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Irkutsk*); Sergelen O., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Mongolia, Ulaanbaatar*); Takakura K., MD, Professor (*Japan, Tokyo*); Uvarova E.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Moscow*); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (*Russia, Yaroslavl*); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (*Russia, Moscow*).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: SC FHHRP. 16, Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС 77-69383 d.d. 06 April 2017.

Title before April 2017 – “Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences”.

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Founders – Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (1, Bortsov Revolutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery» named after Academician S.N. Fyodorov (59A, Beskudnikovskiy blvd., Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about *Acta Biomedica Scientifica* is published in international question-answering system of periodicals and continued publications «Ulrich's Periodicals Directory».

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Two-year impact factor by Russian Science Citation Index in 2015 – 0,280.

Subscription index 24347.

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: *Acta Biomedica Scientifica*

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Биология и медицинская биология

Biology and medical biology

Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Михалевич И.М., Колесникова Л.И. Информативность метаболических показателей в формировании нарушений сна у женщин климактерического периода 9

Semenova N.V., Madaeva I.M., Mikhalevich I.M., Kolesnikova L.I. Performance of Metabolic Parameters in Formation of Sleep Disorders in Menopausal Women

Биохимия

Biochemistry

Kolesnikova L.R., Makarova O.A., Natyaganova L.V., Dolgikh M.I., Korytov L.I. Metabolism and Physiological Functions Adjustment of the Organism under Stress Influence 15

Колесникова Л.Р., Макарова О.А., Натяганова Л.В., Долгих М.И., Корытов Л.И. Перестройка метаболизма и физиологических функций организма под воздействием стресса

Kurashova N.A., Kudayarova E.A. Pro- and Antioxidant Activity in the Blood of Adolescents of Different Ethnic Groups 23

Курашова Н.А., Кудярова Е.А. Про- и антиоксидантная активность крови у подростков разных этнических групп

Микробиология и вирусология

Microbiology and virology

Кунгурцева Е.А., Даренская М.А., Иванова Е.И., Приставка А.А., Туник Т.В., Немченко У.М., Григорова Е.В., Лещенко О.Я. Характеристика носоглоточного микробиоценоза и оценка взаимодействия его ассоциантов у женщин с хроническим эндометритом 29

Kungurtseva E.A., Darenskaya M.A., Ivanova E.I., Pristavka A.A., Tunik T.V., Nemchenko U.M., Grigороva E.V., Leshchenko O.Ya. Characteristics of Nasopharyngeal Microbiocenosis and Evaluation of the Interaction of its Associates in Women with Chronic Endometritis

Потапова У.В., Феранчук С.И., Беликов С.И., Леонова Г.Н. Сравнительный анализ белка NS5 штаммов трёх субтипов вируса клещевого энцефалита 36

Potapova U.V., Feranchuk S.I., Belikov S.I., Leonova G.N. Comparative Analysis of NS5 Protein for Tick Borne Encephalitis Virus Strains in three Virus Subtypes

Морфология и патофизиология

Morphology and pathophysiology

Трухан И.С., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Шурыгина И.А. Оценка потенциальной цитотоксичности в рамках прижизненного наблюдения на Biostation CT 48

Trukhan I.S., Dremina N.N., Lozovskaya E.A., Shurygina I.A. Assessment of Potential Cytotoxicity During Vital Observation at the BioStation CT

Неврология и нейрохирургия

Neurology and neurosurgery

Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Склярченко О.В., Кошкарёва З.В. Иглорефлексотерапия в комплексном лечении шейных болевых синдромов 54

Verkhozina T.K., Ippolitova E.G., Sklyarenko O.V., Koshkareva Z.V. Acupuncture in Complex Treatment of Cervical Pain Syndromes

Ипполитова Е.Г., Верхозина Т.К., Кошкарёва З.В. Значение ЭМГ и ЭНМГ в диагностике и лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (обзор литературы) 59

Ippolitova E.G., Verkhozina T.K., Koshkareva Z.V. Significance of EMG and ENMG in the Diagnosis and Treatment of Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine (Literature Review)

Потапов В.Э., Кошкарёва З.В., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н., Склярченко О.В., Животенко А.П., Горбунов А.В., Глотов С.Д. Хирургическое лечение посттравматического стеноза позвоночного канала и дурального мешка на краниовертебральном переходе 69

Potapov V.E., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A., Lari-onov S.N., Sklyarenko O.V., Zhivotenko A.P., Gorbunov A.V., Glotov S.D. Surgical Treatment of Stenosis of Spinal Canal and Dural Sac at the Craniovertebral Junction

Онкология

Горбунова Е.А., Медведева Н.Н., Филькин Г.Н. Соматометрические и индексные показатели в оценке физического статуса больных раком желудка 77

Oncology

Gorbunova E.A., Medvedeva N.N., Filkin G.N. Somatometric and Index Indicators for Assessing the Physical State of Patients with Gastric Cancer

Профессиональные заболевания

Васильева Л.С., Сливницына Н.В., Лахман О.Л., Шевченко О.И. Возможности применения современных нейрофизиологических методов в диагностике вибрационной болезни 82

Occupational diseases

Vasileva L.S., Slivnitsyna N.V., Lakhman O.L., Shevchenko O.I. Possibilities of Application of Modern Neurophysiological Methods in Diagnosis of Vibration Disease

Травматология

Кабалык М.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике микроструктурных изменений субхондральной кости при остеоартрите 88

Traumatology

Kabalyk M.A. The Possibilities of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Microstructural Changes of the Subchondral Bone in Osteoarthritis

Кинаш И.Н., Пусева М.Э., Бутаев Ч.З., Ипполитова Е.Г. Динамика показателей крови у пациентов с повреждением диафиза лучевой кости при использовании метода чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спицевой компоновки 95

Kinash I.N., Puseva M.E., Butaev Ch.Z., Ippolitova E.G. Dynamics of Blood Values in Patients with Radial Shaft Injury after Using Transosseous Osteosynthesis by External Fixation Pin Device

Monastyrev V.V., Puseva M.E., Ponomarenko N.S. Our First Experience of Using Biodegradable Implants in Latarjet – Bristow Surgical Procedure at Chronic Posttraumatic Anterior Shoulder Instability 100

Монастырев В.В., Пусева М.Э., Пономаренко Н.С. Наш первый опыт применения биодеградируемых имплантов при хирургическом лечении хронической посттравматической передней нестабильности плечевого сустава по методике Бристосу – Летарже

Хирургия

Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Григорьев Е.Г., Шурыгин М.Г. Моделирование спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) 107

Surgery

Ayushinova N.I., Shurygina I.A., Grigoriev E.G., Shurygin M.G. Inducement of Experimental Abdominal Adhesions (Literature Review)

Бахарева Ю.А., Надирадзе З.З., Муравская А.В. Уровень мозгового натрийуретического пептида как предиктор течения послеоперационного периода при операциях с искусственным кровообращением 114

Bakhareva Yu.A., Nadiradze Z.Z., Muravskaya A.V. The Level of Brain Natriuretic Peptide as a Predictor of the Postoperative Period at Operations with Artificial Blood Circulation

Лежнев Д.А., Давыдов Д.В., Дутова М.О. Возможности мультисрезовой компьютерной томографии в антропометрии наружного носа 121

Lezhnev D.A., Davydov D.V., Dutova M.O. The Possibilities of Multislice Computed Tomography in Nasal Anthropometry

Малаханов В.А., Селивёрстов П.В., Шевченко Ю.В. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике окклюзионных заболеваний желчевыводящих путей 126

Malakhanov V.A., Seliverstov P.V., Shevchenko Yu.V. Possibilities of Multispiral Computed Tomography in the Diagnosis of Occlusive Diseases of the Biliary Tract

Тюрюмина Е.Э., Чижова Е.А. Ультразвуковая диагностика и минимально инвазивное лечение посттравматических гематом селезёнки 130

Tyuryumina E.E., Chizhova E.A. Ultrasound Diagnosis and Minimally Invasive Treatment of Posttraumatic Hematomas of the Spleen

**Экономика и менеджмент
в здравоохранении**

**Economics and management
in public health service**

Гайдаров Г.М., Алексеева Н.Ю., Макаров С.В., Маевская И.В. Социологическое исследование приверженности студентов-медиков к трудоустройству по полученной в ВУЗе специальности

137

Gaidarov G.M., Alekseeva N.Yu., Makarov S.V., Maevskaya I.V. Sociological Research of the Adherence of Medical Students to Employment by Specialty Received at a University

Экспериментальные исследования

Experimental researches

Иноземцев Е.О., Курганский И.С., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Григорьев Е.Г. Способ формирования трахео-трахеального анастомоза непрерывным однорядным швом в эксперименте

144

Inozemtsev E.O., Kurganskiy I.S., Lepekhova S.A., Goldberg O.A., Grigoriev E.G. Method of Formation of Tracheo-Tracheal Anastomosis with a Continuous Single-Row Suture in the Experiment

Новиков М.А., Титов Е.А., Вокина В.А., Соседова Л.М. Математическая оценка результатов исследования экспрессии белков BCL-2 и CASPASE-3 при воздействии нанобиокомпозиатов серебра на природной и синтетической матрицах

150

Novikov M.A., Titov E.A., Vokina V.A., Sosedova L.M. Mathematical Assessment of Results of Investigation of the BCL-2 and Caspase-3 Protein Expression under the Influence of Nanobiocomposites of Silver on Natural and Synthetic Matrixes

Эпидемиология

Epidemiology

Савченков М.Ф., Ефимова Н.В. Анализ и стратегии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибири

156

Savchenkov M.F., Efimova N.V. Analysis and Strategies for Securing Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population of Siberia

Случай из практики

Case reports

Боброва Н.К., Зоркальцева Е.Ю. Редкий случай висцеральной формы инфекционного мононуклеоза в Иркутской области

164

Bobrova N.K., Zorkaltseva E.Yu. Rare case of Visceral form of Infectious Mononucleosis in Irkutsk Region

Подкаменный В.А., Медведев В.Н., Медведев А.В., Ефанов Е.С., Мутина А.Н., Фукс С.А. Хирургическая коррекция аномального отхождения левой коронарной артерии от лёгочной артерии на работающем сердце

168

Podkamenniy V.A., Medvedev V.N., Medvedev A.V., Efanov E.S., Mutina A.N., Fuks S.A. Off-Pump Surgical Treatment of Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery

Конференции

Conferences

XIII Байкальская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина и сердечно-сосудистые болезни» (Иркутск, 5–6 октября 2018)

172

XIII Baikal Scientific and Practical Conference «Psychosomatic medicine and cardiovascular diseases» (Irkutsk, October 5–6, 2018)

Правила оформления статей в «Acta Biomedica Scientifica»

175

Rules of publication of articles in «Acta Biomedica Scientifica»

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ

BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.1

УДК 616.8-092/612.66

Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Михалевич И.М., Колесникова Л.И.

Информативность метаболических показателей в формировании нарушений сна у женщин климактерического периода

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Резюме

Обоснование. В настоящее время пристальное внимание исследователей обращено к вопросам патогенеза и диагностики нарушений сна, распространённость которых у женщин климактерического периода достигает 60 %. В качестве дополнительных диагностических методов можно использовать уравнения линейных классификационных функций.

Цель исследования: определить наиболее информативные показатели среди параметров липидного профиля, системы «липเปอร์оксидация – антиоксиданты» и хронобиологических ритмов мелатонина у женщин с нарушениями сна в климактерии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 56 женщин перименопаузального и 70 женщин постменопаузального периода в соответствии с критериями включения. Диагнозы инсомния и синдром обструктивного апноэ сна были поставлены согласно результатам анкетирования по специализированным сомнологическим опросникам и данным полисомнографического мониторинга. В работе также были использованы спектрофотометрические методы исследования параметров липидного обмена и системы «липเปอร์оксидация – антиоксиданты», иммуноферментный метод определения мелатонина. Для выявления наиболее информативных показателей среди изучаемых параметров был применён многомерный дискриминантный анализ.

Результаты. Наиболее информативными показателями метаболической системы при нарушениях сна у пациенток в перименопаузе с инсомнией являются мелатонин 06.00–07.00 ч, мелатонин 18.00–19.00 ч, мелатонин 23.00–00.00 ч, кетодиены и сопряжённые триены, окисленный глутатион; у пациенток с инсомнией и синдромом обструктивного апноэ сна – мелатонин 06.00–07.00 ч, мелатонин 12.00–13.00 ч, мелатонин 23.00–00.00 ч, субстраты с сопряжёнными двойными связями, общий холестерол; у пациенток в постменопаузе с инсомнией – диеновые конъюгаты, α -токоферол, общая антиокислительная активность, активные продукты тиобарбитуровой кислоты, восстановленный глутатион; у пациенток с инсомнией и синдромом обструктивного апноэ сна – общая антиокислительная активность, α -токоферол, субстраты с сопряжёнными двойными связями. Пересчёт информативности каждого признака в процентном соотношении для исследуемых групп показал превалирование влияния показателей системы антиоксидантной защиты над показателями процессов липเปอร์оксидации.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о большом напряжении в системе антиоксидантной защиты у женщин с нарушениями сна в ответ на изменения свободнорадикального гомеостаза.

Ключевые слова: нарушения сна, климактерический период, дискриминантный анализ

Для цитирования: Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Михалевич И.М., Колесникова Л.И. Информативность метаболических показателей в формировании нарушений сна у женщин климактерического периода. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 9-14, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.1.

Performance of Metabolic Parameters in Formation of Sleep Disorders in Menopausal Women

Semenova N.V., Madaeva I.M., Mikhalevich I.M., Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Abstract

Background. It is known that menopausal women suffer from sleep disorders. As additional diagnostic methods, it is possible to use the equations of linear classification functions.

Aim: to determine the most informative parameters among the lipid profile, the “lipid peroxidation – antioxidant protection” system parameters and the melatonin secretion chronobiological rhythms in menopausal women with sleep disorders.

Materials and methods. 56 perimenopausal women and 70 postmenopausal ones in accordance with the inclusion criteria participated in this study. Diagnoses of insomnia and obstructive sleep apnea syndrome were made according to the results of specialized somnological questionnaires and polysomnographic monitoring. Spectrophotometric methods for studying of lipid metabolism and the “lipid peroxidation – antioxidant protection” system parameters, an

enzyme immunoassay method for determining melatonin were also used. A multidimensional discriminant analysis to reveal the most informative parameters among the parameters studied was used.

Results. The most informative indicators of the metabolic system for sleep disorders in perimenopausal women with insomnia are melatonin 06.00–07.00 h, melatonin 18.00–19.00 h, melatonin 23.00–00.00 h, ketodienes and conjugated trienes, oxidized glutathione; with insomnia and OSAS – melatonin 06.00–07.00 h, melatonin 12.00–13.00 h, melatonin 23.00–00.00 h, substrates with conjugated double bonds, total cholesterol; in postmenopausal women with insomnia – diene conjugates, α -tocopherol, total antioxidant capacity, active products of thiobarbituric acid, reduced glutathione; with insomnia and OSAS – total antioxidant capacity, α -tocopherol, substrates with conjugated double bonds.

Conclusions. The results obtained indicate a great strain in the antioxidant protection system in menopausal women with sleep disorders in response to changes in free radical homeostasis.

Key words: sleep disorders, climacteric, discriminant analysis

For citation: Semenova N.V., Madaeva I.M., Mikhalevich I.M., Kolesnikova L.I. Performance of metabolic parameters in formation of sleep disorders in menopausal women. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 9-14, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.1.

Результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют об увеличении частоты нарушений сна у женщин с возрастом и их коморбидности с психическими заболеваниями, ожирением, сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией, что значительно ухудшает соматическое здоровье женщин [7], в связи с чем в литературе широко освещаются вопросы патогенетических механизмов формирования нарушений сна [4], что представляется чрезвычайно актуальным и нуждается в пристальном внимании исследователей для разработки рекомендаций профилактических и лечебных мероприятий с целью повышения качества жизни пациенток. В качестве дополнительных диагностических методов можно использовать уравнения линейных классификационных функций, полученных с помощью многомерного дискриминантного анализа, реализованного в современных статистических программах и в последнее время достаточно часто применяемого в медицинских исследованиях [1, 3]. Целью данного анализа является классификация объекта в одну из нескольких групп в результате измерения его различных характеристик. В результате ранее проведенных нами исследований у женщин с возрастным дефицитом эстрогенов и имеющих сомнологическую патологию были выявлены развитие дислиппротеидемии при синдроме obstructive апноэ сна (СОАС), развитие окислительного стресса не только при инсомнии, но и при коморбидности инсомнических расстройств с СОАС [2, 6]. Наравне с этим у таких пациенток отмечены изменения суточных ритмов мелатонина, зависящие от фазы климактерия [5]. Однако в данной когорте населения не проводилось определение наиболее информативных показателей в оценке изменений метаболической системы с составлением уравнений линейной классификационной функции для каждой группы пациенток, что и явилось **целью данной работы.**

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

126 женщин, проживающие в г. Иркутске и подписавшие информированное согласие на участие в данном исследовании, были обследованы в ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. После проведения общеклинического обследования женщины были разделены на две группы: женщины в перименопаузе ($n = 56$) и женщины в постменопаузе ($n = 70$). По результатам специализированного опросника сна (Стэнфордский центр изучения

сна, США), теста для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI), шкалы оценки дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) было определено наличие нарушений сна в исследуемых группах. Диагноз СОАС был поставлен после проведения полисомнографического мониторинга.

Результаты клинико-анамнестического обследования позволили разделить обследуемых на шесть групп. В перименопаузе распределение женщин было следующим:

- контроль ($n = 19$; средний возраст $49,08 \pm 2,84$ года; индекс массы тела (ИМТ) $27,18 \pm 4,58$ кг/м²);
- инсомния ($n = 19$; средний возраст $50,41 \pm 3,43$ года; ИМТ $29,11 \pm 5,42$ кг/м²);
- инсомния + СОАС ($n = 18$; средний возраст $50,61 \pm 3,14$ года; ИМТ $31,72 \pm 5,59$ кг/м²).

В постменопаузе выделяли следующие группы женщин:

- контроль ($n = 26$; средний возраст $57,16 \pm 1,12$ года; ИМТ $27,96 \pm 3,57$ кг/м²);
- инсомния ($n = 27$; средний возраст $58,02 \pm 2,07$ года; ИМТ $26,87 \pm 3,28$ кг/м²);
- инсомния + СОАС ($n = 17$; средний возраст $58,82 \pm 2,21$ года; ИМТ $33,81 \pm 6,41$ кг/м²).

Заболевания эндокринного генеза, ожирение, обострение хронических заболеваний, применение заместительной гормональной терапии, преждевременная ранняя менопауза, хирургическая менопауза, наличие хронических нарушений сна в анамнезе, применение гипнотиков в течение последних двух недель, «вечерний» хронотип, работа по сменам явились критериями исключения женщин из исследования.

Забор крови для проведения биохимических исследований осуществляли в раннее утреннее время из локтевой вены, натощак. Липидный профиль определяли на анализаторе BTS-330 (Испания) с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания) согласно рекомендациям В.С. Камышникова (2009). Субстратное обеспечение и содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также определение уровня общей антиокислительной активности (АОА) и антиоксидантов определяли согласно стандартным методикам [3]. Измерительными приборами служили спектрофотометр «Shimadzu RF-1650» (Япония) и спектрофлуорофотометр «Shimadzu RF-1501» (Япония).

Уровень мелатонина определялся иммуноферментным методом в нестимулированной слюне, собранной в зимнее время года (январь-февраль) с использованием специальных пробирок (SaliCaps, IBL) в 6.00–7.00 ч, 12.00–13.00 ч, 18.00–19.00 ч, 23.00–00.00 ч и немедленно замороженной. Биологический материал хранился при $t = -20^{\circ}\text{C}$. Измерительным прибором для определения концентрации гормона в пг/мл с использованием коммерческих наборов Buhlmann (Швейцария) служил анализатор «Микропланшетный ридер ELx808» (США).

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы «Statistica 6.1» с применением многомерного дискриминантного анализа, по результатам которого были составлены уравнения линейной классификационной функции (ЛКФ), дающие возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля (F_1) или группе с патологическим состоянием (F_2). Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = 1, \bar{k})$, k – количество групп, $k = 2$. Для оценки суммы квадратов расстояния между значениями канонических величин исследуемых групп рассчитывалось значение расстояния Махаланобиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты многомерного дискриминантного анализа, позволяющего выявить наиболее информативные показатели липидного профиля, системы «ПОЛ–АОЗ» и мелатонина у пациенток с нарушениями сна в различных фазах климактерия, представлены в таблице 1.

Выявлено, что наиболее информативными показателями для группы женщин перименопаузального периода с инсомнией являются: мелатонин 06.00–07.00 ч ($F = 13,25; p = 0,001$), КД-СТ ($F = 10,56; p = 0,002$), GSSG ($F = 8,44; p = 0,006$), мелатонин 18.00–19.00 ч ($F = 3,86; p = 0,044$), мелатонин 23.00–00.00 ч ($F = 2,63; p = 0,048$). Уравнение ЛКФ имеет следующий вид:

$$F_1 = -1,62 - 0,65 \times \text{мелатонин } 06.00-07.00 \text{ ч} - 1,84 \times \text{КД-СТ} + 0,65 \times \text{GSSG} + 0,51 \times \text{мелатонин } 18.00-19.00 \text{ ч} + 0,64 \times \text{мелатонин } 23.00-00.00 \text{ ч};$$

$$F_2 = -1,27 + 1,02 \times \text{мелатонин } 06.00-07.00 \text{ ч} + 0,65 \times \text{КД-СТ} - 0,42 \times \text{GSSG} - 0,13 \times \text{мелатонин } 18.00-19.00 \text{ ч} - 0,07 \times \text{мелатонин } 23.00-00.00 \text{ ч}.$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ} = 0,39 + 0,76 \times \text{мелатонин } 06.00-07.00 \text{ ч} + 1,14 \times \text{КД-СТ} - 0,49 \times \text{GSSG} - 0,29 \times \text{мелатонин } 18.00-19.00 \text{ ч} - 0,32 \times \text{мелатонин } 23.00-00.00 \text{ ч}.$$

Средняя КВ для контрольной группы составила $-0,97$, для пациенток с инсомнией – $1,22$.

Наиболее информативными показателями для группы женщин в перименопаузе с инсомнией и СОАС являются: мелатонин 23.00–00.00 ($F = 4,74; p = 0,035$), субстраты с сопряжёнными Дв. Св. ($F = 4,30; p = 0,044$), мелатонин 06.00–07.00 ч ($F = 8,77; p = 0,005$), мелатонин 12.00–13.00 ч ($F = 5,42; p = 0,025$), ОХС ($F = 3,71; p = 0,049$). Уравнение ЛКФ имеет следующий вид:

$$F_1 = -1,39 + 0,71 \times \text{мелатонин } 23.00-00.00 \text{ ч} - 0,67 \times \text{субстраты с сопряжёнными Дв. Св.} - 0,72 \times \text{мелатонин } 06.00-07.00 \text{ ч} + 0,63 \times \text{мелатонин } 12.00-13.00 \text{ ч} - 0,65 \times \text{ОХС};$$

$$F_2 = -1,11 - 0,27 \times \text{мелатонин } 23.00-00.00 \text{ ч} + 0,31 \times \text{субстраты с сопряжёнными Дв. Св.} + 0,61 \times \text{мелатонин } 06.00-07.00 \text{ ч.} - 0,21 \times \text{мелатонин } 12.00-13.00 \text{ ч} + 0,18 \times \text{ОХС}.$$

КВ для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ} = 0,52 - 0,52 \times \text{мелатонин } 23.00-00.00 \text{ ч} + 0,51 \times \text{субстраты с сопряжёнными Дв. Св.} + 0,70 \times \text{мелатонин } 06.00-07.00 \text{ ч} - 0,44 \times \text{мелатонин } 12.00-13.00 \text{ ч} + 0,44 \times \text{ОХС}.$$

Средняя КВ для контрольной группы составила $-0,78$, для пациенток с инсомнией и СОАС – $1,13$.

Наиболее информативными показателями для группы женщин в постменопаузе с инсомнией являются: ДК ($F = 17,02; p = 0,0001$), α -токоферол ($F = 6,89; p = 0,011$), общая АОА ($F = 7,82; p = 0,007$), ТБК-АП ($F = 6,36; p = 0,014$), GSH ($F = 8,04; p = 0,006$). Уравнение ЛКФ имеет следующий вид:

$$F_1 = -0,83 - 0,46 \times \text{ДК} - 0,35 \times \alpha\text{-токоферол} - 0,25 \times \text{общая АОА} - 0,30 \times \text{ТБК-АП} - 0,22 \times \text{GSH};$$

$$F_2 = -1,04 + 0,78 \times \text{ДК} + 0,57 \times \alpha\text{-токоферол} + 0,56 \times \text{общая АОА} + 0,62 \times \text{ТБК-АП} + 0,80 \times \text{GSH}.$$

КВ для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

Таблица 1
Наиболее информативные показатели мелатонина, липидного обмена и системы «ПОЛ–АОЗ» у пациенток с нарушениями сна в климактерическом периоде

Table 1
The most informative indicators of melatonin, lipid metabolism and lipid peroxidation-antioxidant protection system menopausal women with sleep disorders

Сравниваемые группы	Показатели	Расстояние Махаланобиса
Инсомния в перименопаузе (контроль)	Мелатонин 06.00–07.00 ч, мелатонин 18.00–19.00 ч, мелатонин 23.00–00.00 ч, КД-СТ, GSSG	4,82 ($p = 0,0000$)
Инсомния + СОАС в перименопаузе (контроль)	Мелатонин 06.00–07.00 ч, мелатонин 12.00–13.00 ч, мелатонин 23.00–00.00 ч, субстраты с Дв. Св., ОХС	3,63 ($p = 0,0000$)
Инсомния в постменопаузе (контроль)	ДК, α -токоферол, общая АОА, ТБК-АП, GSH	1,70 ($p = 0,0001$)
Инсомния + СОАС в постменопаузе (контроль)	Общая АОА, α -токоферол, субстраты с Дв. Св.	0,90 ($p = 0,010$)

$$KB = -0,21 + 0,95 \times ДК + 0,71 \times \alpha\text{-токоферол} + 0,62 \times \text{общая АОА} + 0,71 \times \text{ТБК-АП} + 0,78 \times \text{GSH};$$

Средняя KB для контрольной группы составила -0,67, для пациенток с инсомнией - 0,63.

Наиболее информативными показателями для группы женщин в постменопаузе с инсомнией и СОАС являются: общая АОА ($F = 4,68; p = 0,035$), α -токоферол ($F = 4,88; p = 0,031$), субстраты с сопряжёнными Дв. Св. ($F = 3,90; p = 0,048$). Уравнение ЛКФ имеет следующий вид:

$$F_1 = -0,57 - 0,17 \times \text{общая АОА} - 0,45 \times \alpha\text{-токоферол} - 0,24 \times \text{субстраты с сопряжёнными Дв. Св.};$$

$$F_2 = -1,29 - 0,88 \times \text{общая АОА} + 0,71 \times \alpha\text{-токоферол} + 0,42 \times \text{субстраты с сопряжёнными Дв. Св.}$$

KB для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB = -0,24 - 0,75 \times \text{общая АОА} + 1,22 \times \alpha\text{-токоферол} + 0,70 \times \text{субстраты с сопряжёнными Дв. Св.}$$

Средняя KB для контрольной группы составила -0,38, для пациенток с инсомнией и СОАС - 0,57.

На следующем этапе был произведён пересчёт информативности каждого признака в процентном соотношении для исследуемых групп с целью отображения их вкладов в различие основных групп от контрольных. У женщин в перименопаузе ведущая роль среди изучаемых гормонально-метаболических показателей при разделении групп на контроль и инсомнию принадлежит утреннему мелатонину (23,1 %), КД-СТ (21,3 %) и окисленной форме глутатиона (19,7 %). Немного меньший вклад в межгрупповое различие вносит мелатонин вечернего и ночного времени суток (13,4 % и 11,2 % соответственно) (рис. 1).

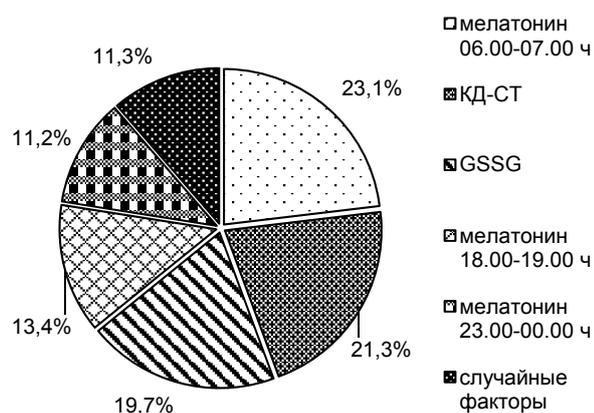


Рис. 1. Наиболее информативные показатели гормонально-метаболической системы и их вклад в различие между контролем и группой с инсомнией в перименопаузе.

Fig. 1. Contribution of the most informative indicators of the hormone-metabolic system to the difference between group with insomnia and control in perimenopause.

При разделении групп на контроль и инсомнию с СОАС ведущая роль также принадлежит утреннему мелатонину (22,1 %). Следует отметить значимость дневного мелатонина (18,3 %), что, скорее всего,

связано с наличием дневной сонливости, являющейся характерной жалобой при СОАС. Влияние таких показателей, как ОХС (14 %) и субстраты с сопряжёнными Дв. Св. (15,1 %), обосновано более высоким ИМТ в данной группе пациенток (рис. 2).

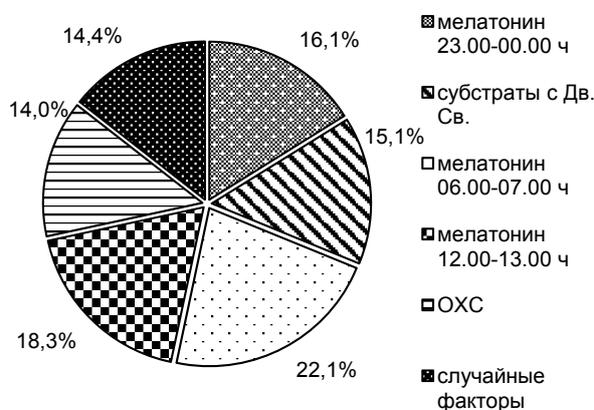


Рис. 2. Наиболее информативные показатели гормонально-метаболической системы и их вклад в различие между контролем и группой с инсомнией + СОАС в перименопаузе.

Fig. 2. Contribution of the most informative indicators of the hormone-metabolic system to the difference between group with insomnia + OSAS and control in perimenopause.

В постменопаузе не обнаружено вклада гормона мелатонина в межгрупповое различие как при инсомнии, так и при инсомнии в сочетании с СОАС. При инсомнии отмечается влияние продуктов липопероксидации - ДК (19,9 %) и ТБК-АП (12,4 %). Учитывая совместную работу системы «ПОЛ-АОЗ», влияние α -токоферола (13,5 %) и GSH (15,9 %), а также общей АОА (14,1 %) при этом представляется логичным (рис. 3). При инсомнии в сочетании с СОАС сохраняется влияние общей АОА сыворотки крови (23,1 %) и α -токоферола (23,9 %) и появляется вклад субстратного обеспечения процессов липопероксидации (21,3 %) (рис. 4).

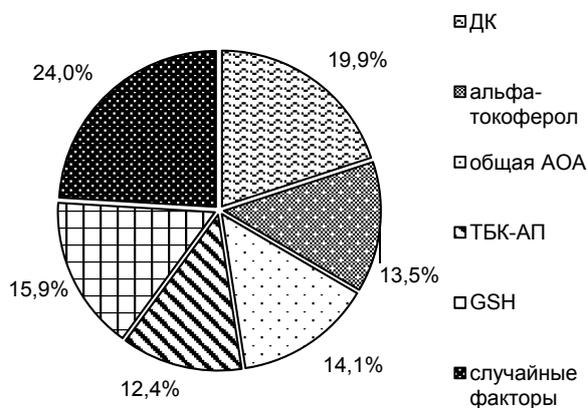


Рис. 3. Наиболее информативные показатели гормонально-метаболической системы и их вклад в различие между контролем и группой с инсомнией в постменопаузе.

Fig. 3. Contribution of the most informative indicators of the hormone-metabolic system to the difference between group with insomnia and control in postmenopause.

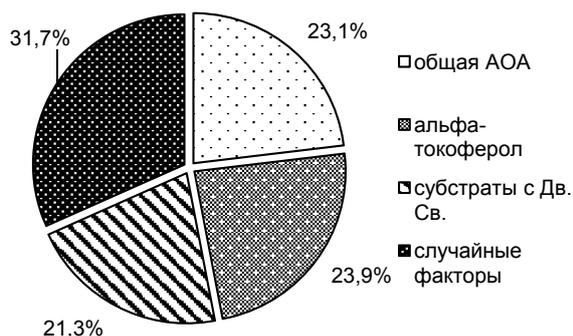


Рис. 4. Наиболее информативные показатели гормонально-метаболической системы и их вклад в различие между контролем и группой с инсомнией + СОАС в постменопаузе.

Fig. 4. Contribution of the most informative indicators of the hormone-metabolic system to the difference between group with insomnia + OSAS and control in postmenopause.

Согласно полученным в ходе проведённого исследования результатам, свидетельствующим о наибольшем вкладе компонентов системы АОЗ в различие между группами контроля и группами с сомнологической патологией, можно сделать вывод о напряжённой работе системы АОЗ у женщин с нарушениями сна при возрастном эстрогендефиците. Причиной этого является интенсификация процессов липопероксидации, что было показано в более ранних исследованиях [2, 6]. Полученные многомерные математические модели для оценки наличия сомнологической патологии у женщин в разных фазах климактерия являются основой для конструирования вариантов лечебных мероприятий и реабилитационных программ и могут быть использованы в диагностических целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большакова С.Е., Гомелля М.В., Баирова Т.А., Бердина О.Н., Бугун О.В., Михалевич И.М., Рычкова Л.В. Прогнозирование риска возникновения протромботических изменений у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 58–62.
2. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Солодова Е.И., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т. 89, № 8. – С. 50–56. – doi: 10.17116/terarkh201789850-56
3. Натяганова Л.В., Осипова Е.В., Долгих В.В., Колесникова Л.Р. Использование многофакторного дискриминантного анализа для прогноза возникновения артериальной гипертензии у подростков // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2014. – № 2. – С. 67–70.

Сведения об авторах

Семёнова Наталья Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: natkor_84@mail.ru) © <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, руководитель сомнологического центра, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: nightchild@mail.ru) © <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

4. Сомнология и медицина сна: нац. рук-во памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / Под ред. М.Г. Полуэктова. – М.: Издательство Медфорум, 2016. – 664 с.

5. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Suturina LV, Berdina ON, Sholokhov LF, Solodova EI. (2013) Pathogenetic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women. *Bull Exp Bio Med*, 156 (1), 104-106.

6. Semenova N, Kolesnikova L, Madaeva I, Solodova E, Berdina O, Darenskaya M. (2015) Sleep disorders in postmenopausal women: lipid peroxidation and antioxidant system. *Maturitas*, 81, 233-234.

7. Xu Q, Lang CP. (2014) Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*, 21 (12), 1301-1318. doi: 10.1097/GME.0000000000000240.

REFERENCES

1. Bolshakova SE, Gomellya MV, Bairova TA, Berdina ON, Bugun OV, Mikhalevich IM, Rychkova LV. (2017). Predicting the risk of prothrombotic changes in adolescents with essential hypertension [Prognozirovanie riska vozniknoveniya protromboticheskikh izmeneniy u podrostkov s essentsial'noy arterial'noy gipertenziey]. *Acta Biomedica Scientifica*, 2 (4), 58-62. (In Russ.)

2. Kolesnikova LI, Semenova NV, Solodova EI, Madaeva IM. (2017). Oxidative stress in women with insomnia in different stages of menopause [Okislitel'nyy stress u zhenshchin s insomniey v raznykh fazakh klimaktericheskogo perioda]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 89 (8), 50-56. doi: 10.17116/terarkh201789850-56. (In Russ.)

3. Natyaganova LV, Osipova EV, Dolgikh VV, Kolesnikova LR. (2014) Use of multivariate discriminate analysis for the prediction of risk of arterial hypertension in adolescents [Ispol'zovanie mnogofaktornogo diskriminantnogo analiza dlya prognoza vozniknoveniya arterial'noy gipertenzii u podrostkov]. *Acta Biomedica Scientifica*, (2), 67-70. (In Russ.)

4. Poluektov MG. (ed.). (2016). Somnology and sleep medicine: national guide [*Somnologiya i meditsina sna: natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veyna i Ya.I. Levina*]. Moskva, 664 p. (In Russ.)

5. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Suturina LV, Berdina ON, Sholokhov LF, Solodova EI. (2013) Pathogenetic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women. *Bull Exp Bio Med*, 156 (1), 104-106.

6. Semenova N, Kolesnikova L, Madaeva I, Solodova E, Berdina O, Darenskaya M. (2015) Sleep disorders in postmenopausal women: lipid peroxidation and antioxidant system. *Maturitas*, 81, 233-234.

7. Xu Q, Lang CP. (2014) Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*, 21 (12), 1301-1318. doi: 10.1097/GME.0000000000000240.

Михалевич Исая Моисеевич – кандидат геолого-минералогических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Natalya V. Semenova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: natkor_84@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), Head of Somnological Centre, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: nightchild@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Isay M. Mikhalevich – Cand. Sc. (Geol. And Min.), Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Academician of RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.2

УДК 616-01/09

Kolesnikova L.R.^{1,2}, Makarova O.A.², Natyaganova L.V.¹, Dolgikh M.I.¹, Korytov L.I.²

Metabolism and Physiological Functions Adjustment of the Organism under Stress Influence

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Abstract

Stress reaction of the organism is a process occurring at the cellular, tissue and systemic levels. The organism responds to any adverse effect with a multi-level reaction, which causes the development of stress and, as a result, adaptation. The damaging effect is due to the excessive strengthening of another adaptive effect – lipotropic, that increases the activity of phospholipases and the intensity of free radical oxidation of lipids through the catecholamines and protein kinases. The changes in the immune system during the adaptation stage are to maintain antigenic homeostasis of the internal environment of the organism due to lymphoid cells, lymphocytes and cytokines. Almost all cells with antigen representation function are capable to produce interleukins under certain conditions. The vascular system is a kind of an indicator of any pathological process, determining the state of regulatory and adaptive mechanisms, the features of the connective tissue matrix. Stress causes a restructuring of metabolism and physiological functions, which increases the organism's resistance to acute death. Thus, the physiological meaning of the stress reaction is the emergency mobilization of energy and structural resources of the organism and the creation of positive background for the implementation of reactions, aimed at maintaining homeostasis in extreme situations.

Key words: stress, lipid peroxidation, immune system, blood vessels

For citation: Kolesnikova L.R., Makarova O.A., Natyaganova L.V., Dolgikh M.I., Korytov L.I. Metabolism and physiological functions adjustment of the organism under stress influence. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 15-22, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.2.

Перестройка метаболизма и физиологических функций организма под воздействием стресса

Колесникова Л.Р.^{1,2}, Макарова О.А.², Натяганова Л.В.¹, Долгих М.И.¹, Корытов Л.И.²

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Резюме

Стрессорная реакция организма представляет собой процессы, происходящие на клеточном, тканевом и системном уровнях. Организм на любое неблагоприятное воздействие отвечает многоуровневой реакцией, которая обуславливает развитие стресса, и, как следствие, адаптацию. Повреждающий эффект связан с чрезмерным усилением другого адаптивного эффекта – липотропного, который через катехоламины, протейкиназы усиливает активность фосфолипаз и увеличивает интенсивность свободнорадикального окисления липидов. В иммунной системе изменения на стадии адаптации заключаются в поддержании антигенного гомеостаза внутренней среды организма за счёт лимфоидных клеток, лимфоцитов, цитокинов. Практически все клетки, при определённых условиях осуществляющие представление антигена, способны к продукции интерлейкина. Сосудистая система является своеобразным индикатором любого патологического процесса, определяя состояния регуляторных и адаптивных механизмов, особенности соединительнотканного матрикса. Стресс вызывает такую перестройку метаболизма и физиологических функций, которая повышает устойчивость организма к острой гибели. Таким образом, физиологический смысл стресс-реакции заключается в экстренной мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма и создании положительного фона для осуществления реакций, направленных на поддержание гомеостаза в экстремальных ситуациях.

Ключевые слова: стресс, перекисное окисление липидов, иммунная система, сосуды

Для цитирования: Колесникова Л.Р., Макарова О.А., Натяганова Л.В., Долгих М.И., Корытов Л.И. Перестройка метаболизма и физиологических функций организма под воздействием стресса. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 15-22, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.2.

ORGANISM STRESS REACTION

Environment influences all living organisms in modern society. Organism response to a non-specific stimulus first appeared in the Selye works at the beginning of the last century and were considered as a General adaptation syndrome. It was only in 1946 that Selye began to systematically use the term "stress" for the notion of 'general adaptation tension'. Stress reaction of the organism is a process, occurring at the cellular, tissue and systemic levels [21, 25]. Stress reactions during its development pass three stages: the alarm stage, the resistance stage, the exhaustion stage [10].

The alarm stage occurs in reply to the direct action of the stressor (6–48 hours). During the alarm stage the functional activity of organs and cells, that are responsible for the life-supporting reserve of the body, increases. Selye distinguished two phases of the alarm stage: the shock phase and the anti-shock phase. In the shock phase, we can observe hypotension, muscles hypotonia, disorders of the permeability of the vascular and capillary membrane, exudation, haemoconcentration, general catabolism, gastrointestinal ulcers, leukocytosis, then acute leukopenia (eosinopenia). In the anti-shock phase, protective mechanisms develop: we see increase in the secretory activity of the cortex and medulla of adrenal glands, increase in the secretion of adrenaline, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), glycine cleavage system (GCS). There is involution of the thymic-lymphatic system. If the stressor continues to act further or its effect was strong, the second stage comes – an increase of resistance. Generally, 48 hours after the exposure, we can observe adrenal hypertrophy, an increase of adenohypophysis basophilic cells, thyroid hyperemia, and eosinophilia. Resistance to the stressors increases. Selye interpreted stress that reached the resistance stage as a 'general adaptation syndrome'. Then, morphology and functioning of organs and tissues restore. If the stress factor is destructive, the body resistance is reduced, and the third stage of exhaustion comes. This stage can lead to death. But the organism has a clear adaptive orientation, which is a result of self-preservation. This process is based on activation of the glucocorticoids and catecholamines synthesis, which contribute to the activation of organs and systems, responsible for adaptation. The damage effect has the relation with the excessive strengthening of another adaptive effect – lipotropic. This effect increases the activity of phospholipases and the intensity of free radical oxidation of lipids through catecholamines, protein kinases [8, 12].

The changes in the immune system during the adaptation stage are to maintain antigenic homeostasis of the internal environment of the organism due to lymphoid cells, lymphocytes, and cytokines. Almost all cells with antigen-presenting function are capable to produce the interleukins under certain conditions.

VASCULAR SYSTEM REACTION TO THE DAMAGING FACTOR

The vascular system is a kind of an indicator of any pathological process. It determines the state of regulatory and adaptive mechanisms and the connective tissue matrix features [19]. Connective tissue consists of a complex

of cells, fibers and the basic substance. They have similar origin and functions. Connective tissue can be found everywhere in the entire organism. Collagen and elastic fibers are the fibrous structures of connective tissue. The predominant cell elements are fibroblastic cells [20]. Fibroblasts form collagen, elastin, proteoglycans and glycoproteins. Fibroblasts maintain the extracellular matrix and destroy the extracellular matrix in terms of remodeling the skeleton fibers. The source of fibroblasts are low differentiated cells of connective tissue of mesenchyme origin and bone marrow predecessors. The number of fibroblasts increases under the influence of cytokines and chemokines, as well as during the development of inflammation and fibrosis. They actively leave the bloodstream and participate in remodeling and repairing of connective tissue [13, 22, 32, 35]. Progenitor cells of the fibroblastic row can be differentiated into myofibroblasts and adipocytes, chondrocytes and osteoblasts [16].

Immobilization of animals leads to the development of general stress, which is based on activation of stress-realizing systems (corticotropin-releasing factors, adrenocorticotrophic hormone, glucocorticoids and catecholamines). Catecholamines and glycocorticosteroids are powerful vasoconstrictors. There is a narrowing of the vessels, the total peripheral resistance increases with their long-term and excessive blood flow. It leads to disruption of organs and tissues hemodynamics [6]. Most authors believe that imbalance, occurring in the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system, precedes hemodynamic disorders and, consequently, is the earliest premonitory sign. At extreme conditions, hemoreological changes are observed, which acquire a certain degree of severity from the duration of exposure. The changes in hemoreological properties of blood lead to hemodynamics and microcirculation disorders [4].

A significant amount of scientific works on experimental models prove that oxidative stress, in which a large number of oxygen active forms (free radical compounds) is accumulated in the blood, stimulates considerably the progression of endothelial dysfunction. The effect of stress is an important factor in the development of vascular remodeling through endothelial dysfunction. With excessive activation of oxidative stress, the cell wall alters, which leads to excessive macro-vascular permeability. An experimental study of the balance of pro- and antioxidant system showed that long-term oxygen intoxication leads to violations of ion transport and physicochemical properties of membrane proteins and lipids, which leads to changes in the activity of membrane-bound enzymes, reduction of the electrical stability of their lipid layer.

A number of authors have noted changes in the values of the linear blood flow speed, an increase in the average linear systolic and linear diastolic blood flow speed, and pressure gradient during acute immobilization stress [5].

According to literature sources, the indicator parameter of the response to stress is the reaction of electrophoretic mobility and erythrocytes [39]. The hormones are released under the stress: catecholamines, glucocorticoids, etc. That leads to the implementation of lipase and phospholipase activation, to an increase of the free radical oxidation of lipids [24, 33, 37].

LIPID PEROXIDATION AND STRESS REACTION

In response to stress factors, the organism reacts by the intensification of free-radical oxidation, which is realized by the mechanisms of lipid peroxidation [30, 36]. With excessive activity of oxidative stress, the cell walls are altered, leading to the increase of macro-vascular permeability. As we have already mentioned, an experimental study of the balance of pro- and antioxidant system revealed that long-term oxygen intoxication leads to violations of ion transport and physico-chemical properties of membrane proteins and lipids, leading to changes in the activity of membrane-bound enzymes, reduction of electrical stability of their lipid layer. During the experiment, A.V. Deryugina concludes that the phase change of erythrocytes is associated with the action of stress-realizing components. Along with this, the concentration of malondialdehyde (MDA) and glutathione increases. The researchers assumed that the concentration of MDA in erythrocytes is determined by an increase in the content of adrenaline in the peripheral blood. The decrease of the MDA concentration may be due to the effect of corticosteroids concentration that appears during of the stress-reaction realization. Corticosteroids activate compensatory-adaptive reactions in the erythrocytes, thus increasing the content of glutathione. Glutathione and glutathione-dependent enzymes contribute to adaptation to oxidative stress [3].

There are pathological changes due to free radical oxidation of biomolecules by active oxygen forms under various types of stress (immobilization, pain, cold, acoustics) [28, 29]. Thus, the proteins of the plasma membranes are primarily subjected to change, that lead to the depolymerization of the membranes and cell lysis. Stress leads to general adaptation syndrome, the main role in which is given to the autonomic nervous system. Adrenaline and norepinephrine are neurotransmitters of the sympathetic nervous system. They are actively involved in system changes of the lipid peroxidation under stress [7, 14]. Intensification of free radical oxidation was confirmed to cause development of secondary changes in organs and tissues at stress [24, 27].

Under the emotional-pain stress, protein peroxidation increased by 26.7 % in blood plasma and liver of rats, by 8.4 % – in the lungs and by 9.1 % – in the myocardium. Under the preventive introduction of alpha tocopherol, the level of protein peroxidation significantly decreased, that indicated pronounced stress-protective effect of antioxidants.

Tension and depletion of antioxidant system (AOS) were observed during cold exposure of rats, as evidenced by a significant decrease in the level of ceruloplasmin in the blood of the experimental animals, as well as a decrease in vitamin E and reduction of catalase and superoxide dismutase (SOD) activity, compared with the same indicators in the intact group. The reaction of quantitative and qualitative changes in the composition of blood cells is noted during study of the stress response. It can reveal compensatory mechanisms of organism adaptation to stress. Immobilization disturbed blood redox balance. Measurement of the MDA level, characterizing the lipid peroxidation of erythrocyte membranes, showed 7 % increase, compared with the control after one hour

of immobilization. The activity of SOD and catalase increased by 13.4 % and 9.7 % respectively [9]. The model of emotional-pain stress shows that free radical oxidation of lipids (hydroperoxides of phospholipids, Schiff bases) increases 2–3 times depending on the stress duration.

AOS is represented by at least three levels of protection. The first level is realized in the form of mitochondrial respiration. The second level (anti-radical) is intended to inhibit free radical processes of the lipid peroxidation system. At the third level (anti-peroxide), the formed peroxides are destroyed. SOD, catalase and peroxidase are antioxidant enzymes that act at all levels. If the first line of defense suffered hyperoxia rise, as a result of weak splitting of O₂, which leads to failure of mitochondrial respiration, and, as a consequence, the emergence of oxygenic stress. Some destabilizing processes in cell violate the second and third levels of protection, so their impact on free radicals and peroxides changes.

The decrease of the lipid peroxidation intensity in blood plasma due to the increase of the activity of antioxidant enzymes – superoxide dismutase and catalase, glutathione reductase – is observed in short-term immobilization stress. The increase of the antioxidant system activity at response to the intensification of free radical oxidation processes due to the depletion of antioxidant enzyme systems resources leads to its oppression [15, 31]. Apparently, the deficiency of antioxidant protection is not characteristic of stress itself, but of later and more severe phenomenon of tissue damage [17, 34, 38]. This function leads to damage of the membranes during prolonged or intense stress reaction. It is transformed from an adaptive effect into a damaging one. Under stress, the system of lipid peroxidation changes. This change is associated both with these products' increase and decrease. The same change occurs in the system of AOS, which suppresses the activity of lipid peroxidation [2, 26]. Due to the resources depletion of antioxidant enzyme systems, it leads to antioxidant protection system oppression. This function is not typical for the stress itself, but for the later and more severe phenomenon of tissue damage. As a result of the accumulation of lipid peroxidation products, cell membranes are destroyed and vascular permeability is disturbed [11, 18].

IMMUNE RESPONSE TO STRESS

Inhibition of the immune system function under stress is associated with the suppression of T-system, changes in the number of recirculating T-cells in relation to B-cells and macrophages [23].

The mechanism of the changes of immunoreactivity during stress is associated with activation of the mediators of the stress system – corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone, glucocorticoids and catecholamines. The blood system is mobilized and the immune response is activated under the moderate increase of the mediator's secretion. With increased secretion of these mediators, immunoreactivity is suppressed. Immunosuppression under the stress is associated with an increase of the glucocorticoid hormones concentration in the blood serum, redistribution of erythrocytes and activation of T-suppressors. Stimulation of immunity in the form of lymphocyte mobilization, interaction with he-

matopoietic stem cells of the bone marrow is an adaptive reaction, as a result of which there is a period of recovery or with prolonged exposure to stress a state of secondary immunological failure develops.

There are three types of stressors: acute stress factors, short-term stressors and long-term stressors. The immune response depends on the duration of stress exposure. In acute stress, there is an increase in the number of circulating suppressors/cytotoxic T-cells, but long-term stress factors reduce their number.

Acute stress can enhance the immune function of the adaptive response, but chronic stress suppresses the immune response due to the depletion of the organism resources. The secretion of adaptive "stress" hormones (catecholamines, vasopressin, etc.) leads to an increase of the calcium entry into the cell, mobilization and reduction of glycogen reserve and to the implementation of the lipid triad. The lipid triad is the activation of lipase, phospholipase and the increase in free radical oxidation of lipids. As a result of the lipotropic effect of the stress reaction, a modification of the lipid bilayer of the membranes occurs, the viscosity decreases and the membrane fluidity increases.

The complex effect of stress hormones to the immune system can cause quite pronounced secondary immunodeficiency, especially during prolonged stress exposure. Selye assumed that chronic stress should be regarded as an oncological risk factor. Catecholamines promote the production of erythropoietin and through it – the activation of erythropoiesis. Erythropoiesis and thrombocytopoiesis are further amplified under the influence of glucocorticoids and androgens secreted in some individuals under the stress. A number of stressors greatly stimulates the vasopressin genes. Vasopressin in high concentrations increases the production and thrombogenic functions of platelets, as this inhibits the synthesis of plasminogen activators and the development of coagulation factors in the liver, which involves glucocorticoids. As a result, stress leads to increased coagulability and thrombogenic potential of blood, erythropoiesis and thrombocytopoiesis [10].

During acute immobilization stress there are changes in the pituitary, adrenal, thyroid glands. The conducted research [1] confirms that the state of prolonged stress leads to the same changes.

In the central nervous system and visceral organs, the disorders of all components of microcirculation are revealed. They arose during a single immobilization and progress during the prolonged stress. In the heart and lungs the disturbances of intravascular microcirculation component are marked, which are morphologically manifested in the form of sludge phenomenon and separation of blood and leukostasis in the vessels of the stomach wall. The change of vascular tonus and blood filling of organs is revealed, the phenomenon of ischemia in many organs is noted, which is a violation of the vascular component of microcirculation, an increase in the permeability of blood vessels and the integrity of microvessels. These manifestations are most pronounced in animals under prolonged stress, and in a number of organs (heart, lungs, liver, kidneys, stomach) microcirculatory disorders lead to the development of dystrophic and necrotic changes. The separation of the blood to plasma and structural elements

is manifested, there is a sludge phenomenon associated with increased adhesion, agglutination and aggregation. Damage of the vascular endothelium and exposure of the subendothelial layers triggers the platelet reaction, blood coagulation and causes vasospasm. The changes in local blood flow of the endocrine glands are noted, and it is manifested as a functional hyperemia. Thus, it indicates a significant activation of the main stress-releasing systems.

Stress causes such restructuring of metabolism and physiological functions that increases resistance of the organism to acute death. Thus, the physiological meaning of stress-reaction is the emergency mobilization of energy and structural resources of the organism and the creation of a positive basis for the implementation of reactions aimed at supporting of homeostasis in extreme situations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугаева И.О., Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Куртукова М.О. Влияние электромагнитного излучения терагерцового диапазона частотой молекулярного спектра оксида азота $150 \pm 0,75$ ГГц на морфофункциональные нарушения микроциркуляции у белых крыс в состоянии острого и длительного стресса // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 511–516.
2. Гончарова Н.Д., Шмалый А.В., Маренин В.Ю., Смелкова С.А. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и ферменты глутатионзависимой антиоксидантной системы при стрессе и старении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 574–577.
3. Дерюгина А.В., Мартусевич А.А., Веселова Т.А. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресса-реакции организма // Известия Уфимского научного центра Российской академии наук. – 2015. – № 3. – С. 58–63.
4. Дигурова И.И., Ноздрачев А.Д., Гагарин В.В., Гушин А.Г., Карева Ю.В. Оценка микроциркуляторных и гемореологических изменений при воздействии некоторых экстремальных факторов // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Серия 3. – 2007. – Вып. 3. – С. 65–73.
5. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Великанов О.В., Великанова Т.С. Антистрессорные эффект волн терагерцового диапазона на частотах атмосферного кислорода на изменение показателей линейной скорости кровотока в эксперименте // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5. – С. 82–87.
6. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцового диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 3. – С. 259–262.
7. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Долгих В.В., Натяганова Л.В., Осипова Е.В., Старостенко О.В. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 29–31.
8. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд

патофизиолога // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16–29. – doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

9. Новожилов А.В., Тавровская Т.В., Иванов В.А., Морозов В.И. Гематологические показатели и окислительно-восстановительный баланс крыс в динамике иммобилизации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 4. – С. 439–442.

10. Патофизиология. Основные понятия: учебное пособие / Под ред. А.В. Ефремова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с.

11. Симоненко А.П., Федоров В.Д. Современная концепция стресса и адаптации с учетом новых данных о генезе тканевой гипоксии // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 5. – С. 7–14.

12. Шашкова О.Н., Колесников С.И., Изатулин В.Г., Провадо А.И., Зобнин Ю.В. Стресс и отравление прижигающими ядами / Под ред. С.И. Колесникова. – Иркутск: РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2009. – 256 с.

13. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 8–13;

14. Щербак Д.Л., Мещанинов В.Л., Жарков С.В. Влияние олегопептида на изменение интенсивности перекисного окисления пептидов и антиокислительной активности при иммобилизационном стресс-воздействии в периферической крови крыс разного возраста // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 5. – С. 110–115.

15. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 5 (1), 9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613

16. Choi YH, Burdick MD, Strieter RM. (2010). Human circulating fibrocytes have the capacity to differentiate osteoblasts and chondrocytes. *Int J Biochem Cell Biol*, 42 (5), 662-671. doi: 10.1016/j.biocel.2009.12.011

17. Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Rychkova LV, Grebenkina LA, Semenova NV, Kolesnikova LI. (2017). Evaluation of lipid peroxidation parameters in small nationality – tofalars, living in Siberia. *Free Radical Biol Med*, 112 (Suppl 1), 162-163. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.251

18. Dhabhar FS. (2008). Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection versus immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 4 (1), 2-11. doi: 10.1186/1710-1492-4-1-2

19. Flavell SJ, Hou TZ, Lax S, Filer AD, Salmon M, Buckley CD. (2008). Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*, 153, 241-246. doi: 10.1038/sj.bjp.0707487

20. Hong KM, Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, Strieter RM. (2007). Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by transforming growth factor-beta and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem*, 282 (31), 22910-22920. doi: 10.1074/jbc.M703597200

21. Hussain D. (2010). Stress, immunity, and health: research findings and implications. *Int J Psychol Rehab*, 15 (1), 94-100.

22. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. (2010). Fibrocytes: bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*, 42 (4), 535-542. doi: 10.1016/j.biocel.2009.10.014

23. Kirkham P. (2007). Oxidative stress and macrophage function: a failure to resolve the inflammatory response. *Biochem Soc Trans*, 35 (Pt 2), 284-287. doi:10.1042/BST0350284

24. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Semenova NV. (2014). Adaptive reactions of lipid metabolism in indigenous and non-indigenous female individuals of Tofalarian population living under extreme environmental conditions. *J Evol Biochem Physiol*, 50 (5), 392-398. doi: 10.1134/S0022093014050032

25. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Sholokhov LF, Semenova NV, Dolgikh MI, Osipova EV. (2016). Features of compensatory-adaptive reactions of an organism in female representatives of the evenk ethnos. *J Evol Biochem Physiol*, 52 (6), 440-445. doi: 10.1134/S1234567816060021

26. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Semenova NV, Grebenkina LA, Suturina LV, Dolgikh MI, Gnusina SV. (2018). Lipid peroxidation and antioxidant protection in girls with type 1 diabetes mellitus during reproductive system development. *Medicina (Kaunas)*, 51 (2), 107-111. doi: 10.1016/j.medici.2015.01.009

27. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Gnusina SV. (2016). The intensity of oxidative stress in Caucasians and Mongoloids women with diabetes mellitus type 1. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 18 (S1), 127-128.

28. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Korytov LI, Suslikova MI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Kolesnikova LR. (2018). Oxidative stress as a mechanism of reduced glucose absorption under conditions of immobilization stress. *Bull Exp Biol Med*, 164 (2), 132-135. doi: 10.1007/s10517-017-3941-5

29. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Romanova ED, Chkhenskeli VA, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Korytov LI, Bugun OV, Koroleva NV, Gutnik IN, Antonenko FF. (2017). Effect of preparation based on trametespubescensxyloph fungi on lipid peroxidation in the blood of experimental animals under conditions of dark stress. *Bull Exp Biol Med*, 162 (6), 762-764. doi: 10.1007/s10517-017-3707-0

30. Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kolesnikova LR, Darenskaya MA, Natyaganova LV, Grebenkina LA, Korytov LI, Kolesnikov SI. (2018) Coupling of lipoperoxidation reactions with changes in arterial blood pressure in hypertensive isiah rats under conditions of chronic stress. *Bull Exp Biol Med*, 164(6), 712-715. doi: 10.1007/s10517-018-4064-3

31. Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Suturina LV, Gnusina SV. (2014). Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bull Exp Biol Med*, 157 (6), 715-717. doi: 10.1007/s10517-014-2649-z

32. Koolhaas JM, Korte SM, De Boer SF, Van Der Vegt BJ, Van Reenen CG, Hopster H, De Jong IC, Ruis MA, Blokhuis HJ. (2011). Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neurosci Biobehav Rev*, 23 (7), 925-935. doi: 10.1016/S0149-7634(99)00026-3

33. Mármol F, Sánchez J, López D, Martínez N, Xaus C, Peralta C, Roselló-Catafau J, Mitjavila MT, Puig-Parellada P.

(2010). Role of oxidative stress and adenosine nucleotides in the liver of aging rats. *Physiol Res*, 59 (4), 553-560

34. Mehrad B, Burdick MD, Zisman DA, Keane MP, Belperio JA, Strieter RM. (2007). Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 353 (1), 104-108. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.11.149

35. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gaudie J, Margetts PJ, Farkas L, Dobranowski J, Boylan C, O'Byrne PM, Strieter RM, Kolb M. (2009). Circulating fibrocytes are an indicator for poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 179 (7), 588-594. doi: 10.1164/rccm.200810-15340C

36. Morita M, Ishida N, Uchiyama K, Yamaguchi K, Itoh Y, Shichiri M, Yoshida Y, Hagihara Y, Naito Y, Yoshikawa T, Niki E. (2012). Fatty liver induced by free radical and lipid peroxidation. *Free Radic Res*, 46 (6), 758-765. doi: 10.3109/10715762.2012.677840

37. Negre-Salvayre A, Auge N, Ayala V, Basaga H, Boada J, Brenke R, Chapple S, Cohen G, Feher J, Grune T, Lengyel G, Mann GE, Pamplona R, Poli G, Portero-Otin M, Riahi Y, Salvayre R, Sasson S, Serrano J, Shamni O, Siems W, Siow RC, Wiswedel I, Zarkovic K, Zarkovic N. (2010). Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radic Res*, 44 (10), 1125-1171. doi: 10.3109/10715762.2010.498478

38. Veshapidze N, Chigogidze T, Managadze L, Gabunia N, Kotrikadze N. (2007). Dynamics of the structural and electrical characteristics of erythrocytes in men with metastatic adenocarcinoma of the prostate before and after plastic orchiectomy. *Georgian Med News*, (12), 11-14.

39. Yin H, Xu L, Porter NA. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanism and analysis. *Chem Rev*, 111 (10), 5944-5972. doi: 10.1021/cr200084z

REFERENCES

1. Bugaeva IO, Kirichuk VF, Ivanov AN, Kurtukova O. (2009). Influence of terahertz range electromagnetic radiation at molecular spectrum frequency of $150 \pm 0,75$ GHz nitric oxide on microcirculation morphofunctional disturbances in white rats in condition of acute and prolonged stress [Vliyanie elektromagnitnogo izlucheniya teragertsovogo diapazona chastotoy molekulyarnogo spektra oksida azota $150 \pm 0,75$ GGts na morfofunktsional'nye narusheniya mikrotsirkulyatsii u belykh kryv v sostoyanii ostrogo i dlitel'nogo stressa]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*, 5 (4), 511-516. (In Russ.)

2. Goncharova ND, Shmaliy AV, Marenin VYu, Smelkova SA. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal system and enzymes of the glutathione-dependent antioxidant system during stress and aging [Gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovaya sistema i fermenty glutationzavisimoy antioksidantnoy sistemy pri stresse i starenii]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 144 (11), 574-577. (In Russ.)

3. Deryugina AV, Martusevich AA, Veselova TA. (2015). Molecular and cellular mechanisms of stress response realization in the organism [Molekulyarno-kletochnyye mekhanizmy realizatsii stressa-reaktsii organizma]. *Izvestiya Ufimskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*, (3), 58-63. (In Russ.)

4. Digurova II, Nozdrachev AD, Gagarin VV, Gushchin AG, Kareva YuV. (2007). Assessment of microcircu-

latory and hemorheological changes under the influence of some extreme factors [Otsenka mikrotsirkulyatornykh i gemoreologicheskikh izmeneniy pri vozdeystvii nekotorykh ekstremal'nykh faktorov]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 3*, (3), 65-73. (In Russ.)

5. Kirichuk VF, Antipova ON, Velikanov OV, Velikanova TS. (2013). Antistress effect of waves of terahertz range at frequency of atmospheric oxygen to change the values of the linear blood flow speed in the experiment [Antistressornyye effekt voln teragertsevogodiapozona na chastotakh atmosfernogo kisloroda na izmenenie pokazateley lineynoy skorosti krovotoka v eksperimente]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (5), 82-87. (In Russ.)

6. Kirichuk VF, Ivanov AN, Kiriya TS. (2011). Correction of microcirculatory disturbances with terahertz electromagnetic radiation at nitric oxide frequencies in albino rats under conditions of acute stress [Vosstanovlenie mikrotsirkulyatornykh narusheniy elektromagnitnym izlucheniem teragertsevogo diapazona na chastotakh oksida azota u belykh kryv pri ostrom stresse]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 151 (3), 259-262. (In Russ.)

7. Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Dolgikh VV, Natyaganova LV, Osipova EV, Starostenko OV. (2012). The assessment of processes of lipoperoxidation in adolescents with essential arterial hypertension using the integral indicator [Otsenka protsessov lipoperoksidatsii u podrostkov s essentsial'noy arterial'noy gipertenziey s pomoshch'yu integral'nogo pokazatelya]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (6), 29-31. (In Russ.)

8. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. (2017). Free radical oxidation: a pathophysiological view [Svobodnoradikal'noe okislenie: vzglyad patofiziologa]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, 16 (4), 16-29. (In Russ.)

9. Novozhilov AV, Tavrovskaya TV, Ivanov VA, Morozov VI. (2013). Hematological parameters and redox balance of rat blood in the dynamics of immobilization [Gematologicheskie pokazateli i okislitel'no-vosstanovitel'nyy balans kryv v dinamike immobilizatsii]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 155 (4), 439-442. (In Russ.)

10. Efremov AV. (ed.). (2010). Pathophysiology. Basic concepts: textbook [Patofiziologiya. Osnovnyye ponyatiya: uchebnoe posobie]. Moskva, 256 p. (In Russ.)

11. Simonenko AP, Fedorov VD. (2008). State-of-the-art conception of stress and adaptation subject to new data of tissue hypoxia genesis [Sovremennaya kontseptsiya stressa i adaptatsii s uchedom novykh dannykh o geneze tkanevoy gipoksii]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, (5), 7-14. (In Russ.)

12. Shashkova ON, Kolesnikov SI, Izatulina VG, Provado AI, Zobnin YuV. (2009). Stress and poisoning by cauterizing poisons [Stress i otravlenie prizhigayushchimi yadamami]. Irkutsk, 256 p. (In Russ.)

13. Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Kanya OV. (2012). Fibroblasts and their role in the development of connective tissue [Fibroblasty i ikh rol' v razvitiy soedinitel'noy tkani]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, (3), 8-13. (In Russ.)

14. Shcherbakova DL, Meshchaninov VL, Zharkov SV. (2014). Effect of oligopeptides to the change in

the intensity of peptide peroxidation and antioxidant activity during immobilization stress in the peripheral blood of different age rat [Vliyanie olegopeptida na izmenenie intensivnosti perekisnogo okisleniya peptidov i antiokislitel'noy aktivnosti pri immobilizatsionnom stress-vozdeystvii v perifericheskoy krovi krysa raznogo vozrasta]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, (5), 110-115. (In Russ.)

15. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 5 (1), 9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613

16. Choi YH, Burdick MD, Strieter RM. (2010). Human circulating fibrocytes have the capacity to differentiate osteoblasts and chondrocytes. *Int J Biochem Cell Biol*, 42 (5), 662-671. doi: 10.1016/j.biocel.2009.12.011

17. Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Rychkova LV, Grebenkina LA, Semenova NV, Kolesnikova LI. (2017). Evaluation of lipid peroxidation parameters in small nationality – tofalars, living in Siberia. *Free Radical Biol Med*, 112 (Suppl 1), 162-163. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.251

18. Dhabhar FS. (2008). Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection versus immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 4 (1), 2-11. doi: 10.1186/1710-1492-4-1-2

19. Flavell SJ, Hou TZ, Lax S, Filer AD, Salmon M, Buckley CD. (2008). Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*, 153, 241-246. doi: 10.1038/sj.bjp.0707487

20. Hong KM, Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, Strieter RM. (2007). Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by transforming growth factor-beta and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem*, 282 (31), 22910-22920. doi: 10.1074/jbc.M703597200

21. Hussain D. (2010). Stress, immunity, and health: research findings and implications. *Int J Psychol Rehab*, 15 (1), 94-100.

22. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. (2010). Fibrocytes: bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*, 42 (4), 535-542. doi: 10.1016/j.biocel.2009.10.014

23. Kirkham P. (2007). Oxidative stress and macrophage function: a failure to resolve the inflammatory response. *Biochem Soc Trans*, 35 (Pt 2), 284-287. doi:10.1042/BST0350284

24. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Semenova NV. (2014). Adaptive reactions of lipid metabolism in indigenous and non-indigenous female individuals of Tofalarian population living under extreme environmental conditions. *J Evol Biochem Physiol*, 50 (5), 392-398. doi: 10.1134/S0022093014050032

25. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Sholokhov LF, Semenova NV, Dolgikh MI, Osipova EV. (2016). Features of compensatory-adaptive reactions of an organism in female representatives of the evenk ethnoses. *J Evol Biochem Physiol*, 52 (6), 440-445. doi: 10.1134/S1234567816060021

26. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Semenova NV, Grebenkina LA, Suturina LV, Dolgikh MI, Gnusina SV.

(2018). Lipid peroxidation and antioxidant protection in girls with type 1 diabetes mellitus during reproductive system development. *Medicina (Kaunas)*, 51 (2), 107-111. doi: 10.1016/j.medici.2015.01.009

27. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Gnusina SV. (2016). The intensity of oxidative stress in Caucasians and Mongoloids women with diabetes mellitus type 1. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 18 (S1), 127-128.

28. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Korytov LI, Suslikova MI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Kolesnikova LR. (2018). Oxidative stress as a mechanism of reduced glucose absorption under conditions of immobilization stress. *Bull Exp Biol Med*, 164 (2), 132-135. doi: 10.1007/s10517-017-3941-5

29. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Romanova ED, Chkhenkeli VA, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Korytov LI, Bugun OV, Koroleva NV, Gutnik IN, Antonenko FF. (2017). Effect of preparation based on trametespubescensxyloph fungi on lipid peroxidation in the blood of experimental animals under conditions of dark stress. *Bull Exp Biol Med*, 162 (6), 762-764. doi: 10.1007/s10517-017-3707-0

30. Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kolesnikova LR, Darenskaya MA, Natyaganova LV, Grebenkina LA, Korytov LI, Kolesnikov SI. (2018) Coupling of lipoperoxidation reactions with changes in arterial blood pressure in hypertensive isiah rats under conditions of chronic stress. *Bull Exp Biol Med*, 164(6), 712-715. doi: 10.1007/s10517-018-4064-3

31. Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Suturina LV, Gnusina SV. (2014). Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bull Exp Biol Med*, 157 (6), 715-717. doi: 10.1007/s10517-014-2649-z

32. Koolhaas JM, Korte SM, De Boer SF, Van Der Vegt BJ, Van Reenen CG, Hopster H, De Jong IC, Ruis MA, Blokhuis HJ. (2011). Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neurosci Biobehav Rev*, 23 (7), 925-935. doi: 10.1016/S0149-7634(99)00026-3

33. Mármol F, Sánchez J, López D, Martínez N, Xaus C, Peralta C, Roselló-Catafau J, Mitjavila MT, Puig-Parellada P. (2010). Role of oxidative stress and adenosine nucleotides in the liver of aging rats. *Physiol Res*, 59 (4), 553-560

34. Mehrad B, Burdick MD, Zisman DA, Keane MP, Belperio JA, Strieter RM. (2007). Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 353 (1), 104-108. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.11.149

35. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gaudie J, Margetts PJ, Farkas L, Dobranowski J, Boylan C, O'Byrne PM, Strieter RM, Kolb M. (2009). Circulating fibrocytes are an indicator for poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 179 (7), 588-594. doi: 10.1164/rccm.200810-15340C

36. Morita M, Ishida N, Uchiyama K, Yamaguchi K, Itoh Y, Shichiri M, Yoshida Y, Hagihara Y, Naito Y, Yoshikawa T, Niki E. (2012). Fatty liver induced by free radical and lipid peroxidation. *Free Radic Res*, 46 (6), 758-765. doi: 10.3109/10715762.2012.677840

37. Negre-Salvayre A, Auge N, Ayala V, Basaga H, Boada J, Brenke R, Chapple S, Cohen G, Feher J, Grune T, Lengyel G, Mann GE, Pamplona R, Poli G, Portero-Otin M, Riahi Y, Salvayre R, Sasson S, Serrano J, Shamni O,

Siems W, Siow RC, Wiswedel I, Zarkovic K, Zarkovic N. (2010). Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radic Res*, 44 (10), 1125-1171. doi: 10.3109/10715762.2010.498478

38. Veshapidze N, Chigogidze T, Managadze L, Gabunia N, Kotrikadze N. (2007). Dynamics of the structural and electrical characteristics of erythrocytes in men

with metastatic adenocarcinoma of the prostate before and after plastic orchiectomy. *Georgian Med News*, (12), 11-14.

39. Yin H, Xu L, Porter NA. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanism and analysis. *Chem Rev*, 111 (10), 5944-5972. doi: 10.1021/cr200084z

Information about the authors

Larisa R. Kolesnikova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Teaching Assistant at the Department of Pediatric Dentistry, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: l.kolesnikova2010@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-2161-6034>

Olga A. Makarova – Cand. Sc. (Biol.), Teaching Assistant at the Department of Histology, Embryology, and Cytology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: lga2011@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-4093-2502>

Larisa V. Natyaganova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: irklara@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-9315-2307>

Maria I. Dolgikh – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-4947-9118>

Leonid I. Korytov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Normal Physiology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: Korytov@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-1500-8219>

Kurashova N.A. ¹, Kudeyarova E.A. ²**Pro- and Antioxidant Activity in the Blood of Adolescents of Different Ethnic Groups**¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)² Pedagogical Institute, Irkutsk State University
(ul. Nizhnyaya Naberezhnaya 6, Irkutsk 664003, Russian Federation)**Abstract**

Background. Processes of antioxidant protection in different ethnicities, living in the same geographical conditions, are of undoubted scientific interest. The ratio of activity of oxidative processes and antioxidant components not only reflects, but also largely determines the metabolism and adaptive capabilities of the organism. The key issue in understanding the regulatory and adaptive role of lipid peroxidation reactions in the body is the idea of the existence of a certain balance with the antioxidant defense system.

Aims: to study the features of the system of lipid peroxidation and antioxidant protection in adolescents of different ethnicities, living in Eastern Siberia.

Materials and methods. Parameters of lipid peroxidation and antioxidant protection were determined in the blood serum by spectrophotometric methods.

Results. We found that adolescent Buryat boys had statistically significant decrease in primary and secondary products of lipid peroxidation: ketodienes and conjugated trienes, malondialdehyde, and components of antioxidant protection: retinol, α -tocopherol, the level of total antioxidant activity of blood and reduced glutathione, in comparison with Caucasian adolescents. In Caucasian adolescents with endocrine disorders, there was a statistically significant increase in the level of ketodienes and conjugated trienes, as well as the activity of superoxide dismutase against the background of a decrease of reduced glutathione, tocopherol, and retinol. We revealed a significant increase in the concentration of ketodienes and conjugated trienes and a decrease of the oxidized glutathione in adolescents with endocrine disorders in comparison with healthy adolescents of Buryat ethnicity.

Conclusions. Studying of the processes of lipid peroxidation and antioxidant system of the organism can be used as an additional criterion for complex examination of practically healthy adolescents, which significantly enhance the representation about the adaptation possibilities of the organism to external conditions and can become a basis for effective examination of reproductive health in the future.

Key words: adolescents, reproductive health, lipoperoxidation, antioxidants

For citation: Kurashova N.A., Kudeyarova E.A. Pro- and antioxidant activity in the blood of adolescents of different ethnic groups. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 23-28, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.3.

Про- и антиоксидантная активность крови у подростков разных этнических группКурашова Н.А. ¹, Кудеярова Е.А. ²¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)² Педагогический институт, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»
(664003, г. Иркутск, ул. Нижняя Набережная, 6, Россия)**Резюме**

Обоснование. В исследовании представлен сравнительный анализ параметров липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков подросткового возраста различных этнических групп Восточной Сибири. Соотношение активности окислительных процессов и антиоксидантных компонентов не только отражает, но и во многом определяет интенсивность метаболизма и адаптационных возможностей организма подростков русской и бурятской популяций.

Цель исследования: выявить особенности системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у подростков разных этнических групп, проживающих в Восточной Сибири.

Методы. Подросткам проведено стандартное клинично-лабораторное обследование и осуществлён осмотр эндокринологом-андрологом. В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку крови и гемолизат. Концентрацию продуктов перекисного окисления липидов, общую антиокислительную активность крови и её компонентов определяли на спектрофлуорофотометре «SHIMADZU-1501» (Япония). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты. Обследовано 55 мальчиков бурятской популяции (26 мальчиков с эндокринными нарушениями, 29 практически здоровых подростков) и 81 мальчик русской популяции (46 мальчиков с эндокринными нарушениями, 35 практически здоровых подростков) в возрасте 14–17 лет. У практически здоровых подростков бурятской популяции выявлено статистически значимое снижение первичных и конечных продуктов липопероксидации, а также компонентов антиоксидантной защиты (концентраций ретинола, α -токоферола, уровня общей антиокислительной активности крови и восстановленного глутатиона) на фоне повышенной активности супероксиддисмутазы, в сравнении с подростками русской популяции. У подростков бурятского этноса с эндокринными нарушениями, в сравнении с практически здоровыми подростками, выявлено значимое повышение концентрации вторичных липоперекисных продуктов и

снижение уровня окисленного глутатиона. У русских подростков с эндокринными нарушениями установлено значимое повышение уровня первичных продуктов, а также активности супероксиддисмутазы на фоне снижения концентрации восстановленного глутатиона и жирорастворимых антиоксидантов по сравнению с практически здоровыми мальчиками.

Заключение. Ключевым вопросом в понимании регуляторной и адаптивной роли реакций перекисного окисления липидов в организме является представление о существовании определённого баланса с системой антиоксидантной защиты. Установленные особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мальчиков подросткового возраста разных этнических групп характеризуют разную степень активности метаболических процессов и могут быть обусловлены этнической принадлежностью.

Ключевые слова: подростки, репродуктивное здоровье, липопероксидация, антиоксиданты

Для цитирования: Курашова Н.А., Кудеярова Е.А. Про- и антиоксидантная активность крови у подростков разных этнических групп. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 23-28, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.3.

In the process of evolution, organisms learned how to convert molecular oxygen to energy, however, Joseph Priestley and Antoine Lavoisier first thought that oxygen can be not only a source of life, but also act as its destroyer. In 1959, Rebekko Geshman substantiated the molecular mechanisms of the toxic effects of oxygen, by studying the generation of active oxygen species (ROS), also called free radicals. At present time, the influence of free radicals on the development of oxidative stress in cells, organs and the human body has been proved [10]. ROS are oxidants and therefore they are highly toxic for all types of biomolecules – lipids, DNA, proteins and carbohydrates [1].

Anthropogenic environmental factors have a significant impact on formation of population health [3, 9, 15]. In recent years, there are more and more dangerous areas, individual zones of an unfavorable ecological situation. The reaction of the body to anthropogenic impact depends on sex, age, individual characteristics and the state of human health [11, 12, 19]. Children and patients with chronic diseases are more vulnerable. According to many authors, environmental factors in 18–20 % determine the state of health and are in second place after the way of life [5, 17, 21]. It should be noted that the health status of children is an indicator of the degree of environmental hazards due to the high sensitivity of the organism, the morphofunctional immaturity of the adaptation system and the metabolic status [6, 10, 11].

Adolescence is an important period of growth and development of the whole organism [2, 3, 21]. A special feature of the adolescent period is an increase in the transition of acute forms of diseases to recurrent and chronic diseases, as well as an increase in the primary chronic pathology of internal organs [8, 20].

The study of the peculiarities of lipoperoxidation processes and components of antioxidant protection in people of different ethnic populations living in the same geographical conditions is of undoubted scientific interest [13, 14, 16, 22]. The key issue in understanding the regulatory and adaptive role of lipid peroxidation reactions in the body is the idea of the existence of a certain balance with the antioxidant defense system.

The **purpose** of this study was to identify the characteristics of the lipid peroxidation system and antioxidant protection in adolescents of different ethnicities, living in Eastern Siberia.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

In the course of the work, 55 adolescent boys of Buryat population (26 boys with endocrine disorders, 29 – practically healthy adolescents) and 81 adolescent boys of Russian population (46 boys with endocrine disorders, 35 – practically healthy adolescents) aged 14–17 (mean age 15.09 ± 0.08 years). All teenagers live in Bayandai village of the Ust-Orda national district of the Irkutsk region. Patients underwent a standard clinical and laboratory examination. An endocrinologist examined them all. The main groups of the study included adolescents, diagnosed with endocrine disorders, such as delayed sexual development, hypothalamic syndrome of puberty, diffuse non-toxic goiter. The exclusion criterion was obesity. Ethnicity was determined taking into account the phenotypic characteristics of the child and the data of the genealogical history (children having two generations of parents of the same ethnic group). Adolescents of the ethnic groups under study did not differ in age, social status, family income level, provision of medical assistance, and nutrition. The materials of the study were serum and hemolysate. Blood sampling was carried out from the ulnar vein in accordance with generally accepted requirements. We followed ethical principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013). The intensity of lipid peroxidation (LPO) in the blood was assessed by the content of its products – diene conjugates (DC), ketodienes and conjugated trienes (KD-ST), malondialdehyde by the method of V. Gavrilova et al. (1983), determined by the fluorimetric method of V. Gavrilova (1987). The antioxidant protection system was assessed according to the following parameters: total anti-oxidant activity (AOA) of blood – by the method of G. Klebanova (1988), the level of α -tocopherol and retinol – by the method of R. Chernyauskene et al. (1984), the content of reduced and oxidized glutathione (GSH and GSSG) – by the method of P.J. Hisin, R. Hilf (1976), the activity of superoxide dismutase (SOD) – by method of H.P. Misra, I. Fridovich (1972). Shimadzu RF-1501 spectrophotometer (Japan) was used.

Statistical analysis of data was carried out using Statistica 6.1 (StatSoft Inc., USA; license holder – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems). The type of distribution was established by the Kolmogorov – Smirnov criterion. To assess the statistically significant differences in the obtained data, the Student's

test was used. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the study, we found a statistically significant decrease in lipid peroxidation primary and secondary products: KD-CT (ketodienes and conjugated trienes), MDA (malondialdehyde) and antioxidant protection components: concentrations of retinol, α -tocopherol, total blood AOA and GSH in comparison with adolescents of the Caucasian population (Fig. 1). The activity of SOD (superoxide dismutase) is significantly higher among adolescents of the Buryat ethnic group. Enzymatic systems play a major role in regulating the LPO (lipid peroxidation) processes at the stage of initiation of lipid peroxidation. Being a key link in the system of regulation of the stationary concentration of superoxide radicals, SOD performs not only a protective function, but also a regulatory function. Reduction of the reduced form of glutathione, which acts as a hydrogen donor and a cofactor of a number of antioxidant enzyme systems, characterizes the weakening of the resistance of cells and the organism in all healthy Buryat adolescents. Retinol penetrates into the hydrophobic zone of biomembranes and interacts with lecithin-cholesterol monolayers at the phase interface, causing the restructuring of cell membranes, lysosomes and mitochondria [18]. The low concentration of tocopherol and retinol in adolescents in the Buryat population is probably associated with national eating behavior [4]. The decrease in AOS among adolescents of the Buryat ethnic group is an unfavorable factor for the organism, since further oxidative stress can lead to a sharp induction of reactive oxygen species not compensated by the components of the antioxidant system.

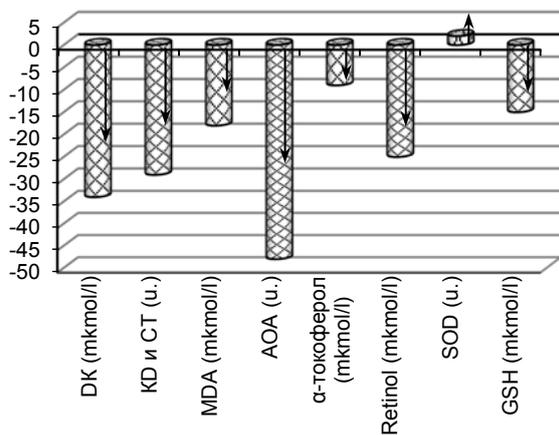


Fig. 1. Change in indicators of LPO-AOS processes in practically healthy adolescents of Caucasian and Buryat populations: 0% – the level of indicators of the LPO-AOS system in the blood of practically healthy adolescents of the Caucasian population.

As a result of comparing the indicators of the LPO-AOS system in Russian adolescents with endocrine disorders, a statistically significant increase in the level of KD-CT, as well as the activity of SOD, was observed against the background of a decrease in the concentration of GSH and fat-soluble antioxidants tocopherol and retinol, compared to practically

healthy boys (Fig. 2) The adolescence is characterized by a lack of adaptive mechanisms, and elevated susceptibility to environmental factors [3]. Reduction of bio-antioxidants of retinol and α -tocopherol is associated with their consumption for inactivation of LPO products. The role of retinol in the adolescence is very important in connection with its participation in the synthesis of steroid hormones. There is evidence of a direct relationship between the content of sex steroids and gonadotropins in the blood from the retinol concentration, as well as the delay in sexual development in children with a deficiency of retinol [4, 11]. The main antioxidant effect of glutathione is realized through its participation in the work of enzymatic antioxidants. In adolescents with endocrine disorders there is probably a decrease in the activity of other components of the glutathione system, in particular, glutathione reductase, the purpose of which is to maintain a high level of GSH.

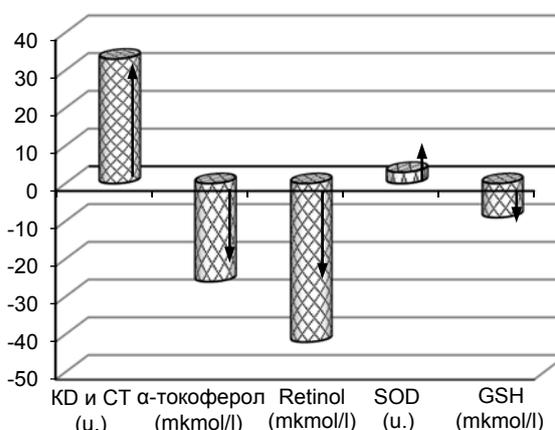


Fig. 2. Changes in the indicators of LPO-AOS processes in adolescents with endocrine disorders of the Caucasian population: 0% – the level of indicators of the LPO-AOS system in the blood of practically healthy adolescents of the Caucasian population.

We found a significant increase in the concentration of secondary lipoperoxides products of KD-CT and a decrease in the level of GSSG (fig. 3) as a result of studying the processes of LPO-AOS in Buryat adolescents with endocrine disorders in comparison with practically healthy adolescents.

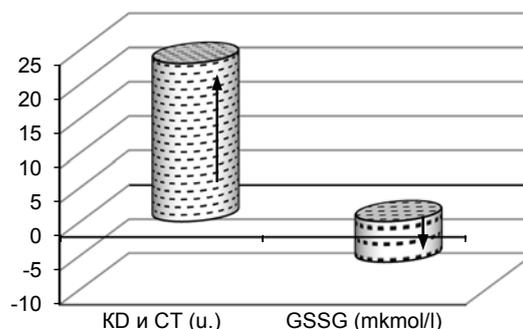


Fig. 3. Changes of the indicators LPO-AOS processes in adolescents with endocrine disorders of the Buryat population: 0% – the level of indicators of the LPO-AOS system in the blood of practically healthy adolescents of the Buryat population.

Accumulation of products, formed at intermediate stages of peroxidation processes can provoke a multilateral damaging effect on many biopolymers and cellular structures [4]. A significant increase in only one LPO product is a sufficient criterion for the activation of a multistage free-radical mechanism [4]. Violation of at least one of the links of antioxidant protection leads to the launch of radical oxidation chain reaction and the shift of the equilibrium system to the prooxidant side with the development of pathological manifestations. Reduction of oxidized glutathione serves the reflection of the imbalance of the glutathione cell protection system against free radical damage and may be a consequence of endocrine disorders in Buryat adolescents. The recovery of GSSG is due to glutathione reductase, which activity is probably reduced in adolescents with endocrine disorders of the Buryat population [4]. To sum it all up, in adolescents of the Buryat ethnos with endocrine disorders, the compensatory capacities of the antioxidant system are depleted, as evidenced by a decrease in the activity of the enzymatic link.

CONCLUSION

Physiological adaptation is a defensive reaction of a healthy organism, which at the same time can pass into a pathophysiological reaction. If the acting factor was not very intense or short-lived, the body retains a satisfactory adaptation. However, with a strong impact or its long duration, tension or disruption of regulatory systems occurs. Numerous researches show that data on an ethnic origin can give additional information for the personified approach in treatment [4, 10, 11, 13]. The specific features of lipid peroxidation and antioxidant protection characterize the activity of metabolic processes of adolescent boys of different ethnic groups and can be determined by ethnicity. Determination of the key parameters of lipid peroxidation and antioxidant protection is extremely important for the prevention and correction of pathological manifestations of oxidative stress, as an etiological factor in the development of a wide range of diseases.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Агаева С.Э., Алибекова С.С. О взаимосвязи между физической нагрузкой, окислительным стрессом и иммунной реакцией // Университетский спорт: здоровье и процветание нации: Материалы V Международной научной конференции студентов и молодых ученых (Казань, 23–24 апр. 2015 г.). – Казань, 2015. – С. 121–123.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. Сохранение и укрепление здоровья подростков – залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы) // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 5-6. – С. 65-70. – doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1046
3. Загарских Е.Ю. Медико-социальные аспекты формирования нарушений репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста, проживающих в промышленных центрах // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 108–117.
4. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Семенова Н.В., Цыренов Т.Б., Даржаев З.Ю., Курашова Н.А., Толпыгина О.А. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 3. – С. 46–51.
5. Павлова А.Н., Макарова В.И. Состояние здоровья подростков, проживающих в экологически неблагоприятном районе // Medicus. – 2015. – № 3. – С. 44–47.
6. Пешкова И.А. Факторы, влияющие на репродуктивное здоровье детей // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 6. – С. 89–91.
7. Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Окислительный стресс и его роль в патогенезе // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 381–398. – doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398.
8. Яйленко А.А. Проблемы подросткового возраста // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 4. – С. 198–206.
9. Blumberg JB, Frei B, Fulgoni VL, Weaver CM, Zeisel SH. (2017). Contribution of dietary supplements to nutritional adequacy in race/ethnic population subgroups in the United States. *Nutrients*, 9 (12). pii: E1295. doi: 10.3390/nu9121295.
10. Darenskaya MA, Gavrilova OA, Rychkova LV, Kravtsova OV, Grebenkina LA, Osipova EV, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. (2018). The assessment of oxidative stress intensity in adolescents with obesity by the integral index. *Int J Biomed*, 8 (1), 37-41. doi: 10.21103/Article8(1)_OA5
11. Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Rychkova LV, Grebenkina LA, Kolesnikova LI. (2018). Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: ethnic aspects. *Free Rad Biol Med*, 120 (S1), 60. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.199
12. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, Kolesnikova LI. (2017). Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*, 112, 129-130. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195.
13. Eldeirawi K, Koenig MD, Persky V, Chavez N. (2014). Nativity and serum concentrations of antioxidants in Mexican American children: a cross-sectional study. *Nutrients*, 6 (4), 1598-1607. doi: 10.3390/nu6041598.
14. Hiragi CO, Miranda-Vilela AL, Rocha DM, de Oliveira SF, Hatagima A, de Nazaré Klautau-Guimarães M. (2011). Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferases M1 and T1 gene polymorphisms in three Brazilian population groups. *Genet Mol Biol*, 34 (1), 11-18. doi: 10.1590/S1415-47572010005000102.
15. Jackson DB, Beaver KM. (2015). The role of adolescent nutrition and physical activity in the prediction of verbal intelligence during early adulthood: a genetically informed analysis of twin pairs. *Int J Environ Res Public Health*, 12 (1), 385-401. doi: org/10.3390/ijerph120100385.
16. Karban A, Krivoy N, Elkin H, Adler L, Chowers Y, Eliakim R, Efrati E. (2011). Non-Jewish Israeli IBD pa-

tients have significantly higher glutathione S-transferase GSTT1-null frequency. *Dig Dis Sci*, 56 (7), 2081-2087. doi: 10.1007/s10620-010-1543-4.

17. Kim JA, Choi HM, Seo Y, Kang DR. (2018) Relations among obesity, family socioeconomic status, oral health behaviors, and dental caries in adolescents: the 2010-2012 Korea National Health and nutrition examination survey. *BMC Oral Health*, 18 (1), 114. doi: 10.1186/s12903-018-0576-5.

18. Laitinen TT, Nuotio J, Juonala M, Niinikoski H, Rovio S, Viikari JSA, Rönnemaa T, Magnussen CG, Jokinen E, Lagström H, Jula A, Simell O, Raitakari OT, Pakkala K. (2018). Success in achieving the targets of the 20-year infancy-onset dietary intervention: association with insulin sensitivity and serum lipids. *Diabetes Care*, dc180869. doi: 10.2337/dc18-0869.

19. Madaeva IM, Berdina ON, Mandzyak T, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. (2016). Sleep patterns in adolescents with hypertension. *Int J Biomed*, 6 (1), 53-55. doi: 10.21103/Article6(1)_OA11.

20. Mayer-Davis EJ, Maahs DM, Seid M, Crandell J, Bishop FK, Driscoll KA, Hunter CM, Kichler JC, Standiford D, Thomas JM. (2018). Efficacy of the Flexible Lifestyles Empowering Change intervention on metabolic and psychosocial outcomes in adolescents with type 1 diabetes (FLEX): a randomised controlled trial. *Lancet Child Adolescent Health*, 2 (9): 635-646. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30208-6.

21. Shahsanai A, Farajzadegan Z, Hadisichani Z, Heidari K, Omidi R. (2018). Assessment of the relationship between nutritional knowledge and anthropometric indices in Isfahan children and adolescent. *Adv Biomed Res*, 7, 110. doi: 10.4103/abr.abr_1_18.

22. Talegawkar SA, Johnson EJ, Carithers T, Taylor HA Jr, Bogle ML, Tucker KL. (2007). Total alpha-tocopherol intakes are associated with serum alpha-tocopherol concentrations in African American adults. *J Nutr*, 7 (10), 2297-303.

REFERENCES

1. Agaeva SE, Alibekova SS. (2015). On the relationship between exercise, oxidative stress and immune response [O vzaimosvyazi mezhdru fizicheskoy nagruzkoj, okislitel'nyh stressom i immunnoj reaksiiy]. *Universitetskij sport: zdorov'e i protsvetanie natsii: Materialy V Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh*. Kazan, 121-123. (In Russ.)

2. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Ilyin AG. (2014). Maintenance and health promotion of adolescent – basis of sustainable development of society and state (current status of the issue) [Sokhranenie i ukreplenie zdorov'ya podrostkov – zalog stabil'nogo razvitiya obshchestva i gosudarstva (sostoyanie problemy)]. *Vestnik Rossijskoy akademii meditsinskikh nauk*, 69 (5-6), 65-70. doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1046. (In Russ.)

3. Zagarskih EYu. (2011). Medical and social aspects of formation of reproductive potential disorders in adolescent boys living in industrial centers [Mediko-sotsial'nye aspekty formirovaniya narusheniy reproduktivnogo potentsiala u mal'chikov podrostkovogo vozrasta, prozhivayushchikh v promyshlennykh tsentrakh]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal*, (1), 108-117. (In Russ.)

4. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Suturina LV, Labygina AV, Semenova NV, Tsyrenov TB, Darzhaev ZYu, Kurashova NA, Tolpygina OA. (2012). State features of the antioxidant system in healthy people of the basic ethnic groups of Pribaikalye [Osobennosti sostoyaniya antioksidantnoy sistemy u zdorovykh lits osnovnykh etnicheskikh grupp Pribaykal'ya]. *Voprosy pitaniya*, 81 (3), 46-51. (In Russ.)

5. Pavlova AN, Makarova VI. (2015). Health status of adolescents living in an ecologically disadvantaged area [Sostoyanie zdorov'ya podrostkov, prozhivayushchikh v ekologicheskii neblagopoluchnom rayone]. *Medicus*, (3), 44-47. (In Russ.)

6. Peshkova IA. (2007). Factors affecting the reproductive health of children [Faktory vliyayushchie na reproduktivnoe zdorov'e detey]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, (6), 89-91. (In Russ.)

7. Khodos MYa, Kazakov YaE, Vidrevich MB, Brainina KhZ. (2017). Oxidative stress and its role in pathogenesis [Okislitel'nyy stress i ego rol' v patogeneze]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, (4), 381-398. doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398 (In Russ.)

8. Yaylenko AA. (2016). Problems of adolescence [Problemy podrostkovogo vozrasta]. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*, (4), 198-206.

9. Blumberg JB, Frei B, Fulgoni VL, Weaver CM, Zeisel SH. (2017). Contribution of dietary supplements to nutritional adequacy in race/ethnic population subgroups in the United States. *Nutrients*, 9 (12). pii: E1295. doi: 10.3390/nu9121295.

10. Darenskaya MA, Gavrilova OA, Rychkova LV, Kravtsova OV, Grebenkina LA, Osipova EV, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. (2018). The assessment of oxidative stress intensity in adolescents with obesity by the integral index. *Int J Biomed*, 8 (1), 37-41. doi: 10.21103/Article8(1)_OA5

11. Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Rychkova LV, Grebenkina LA, Kolesnikova LI. (2018). Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: ethnic aspects. *Free Rad Biol Med*, 120 (S1), 60. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.199

12. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, Kolesnikova LI. (2017). Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*, 112, 129-130. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195.

13. Eldeirawi K, Koenig MD, Persky V, Chavez N. (2014). Nativity and serum concentrations of antioxidants in Mexican American children: a cross-sectional study. *Nutrients*, 6 (4), 1598-1607. doi: 10.3390/nu6041598.

14. Hiragi CO, Miranda-Vilela AL, Rocha DM, de Oliveira SF, Hatagima A, de Nazaré Klautau-Guimarães M. (2011). Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferases M1 and T1 gene polymorphisms in three Brazilian population groups. *Genet Mol Biol*, 34 (1), 11-18. doi: 10.1590/S1415-47572010005000102.

15. Jackson DB, Beaver KM. (2015). The role of adolescent nutrition and physical activity in the pre-

diction of verbal intelligence during early adulthood: a genetically informed analysis of twin pairs. *Int J Environ Res Public Health*, 12 (1), 385-401. doi: org/10.3390/ijerph120100385.

16. Karban A, Krivoy N, Elkin H, Adler L, Chowers Y, Eliakim R, Efrati E. (2011). Non-Jewish Israeli IBD patients have significantly higher glutathione S-transferase GSTT1-null frequency. *Dig Dis Sci*, 56 (7), 2081-2087. doi: 10.1007/s10620-010-1543-4.

17. Kim JA, Choi HM, Seo Y, Kang DR. (2018) Relations among obesity, family socioeconomic status, oral health behaviors, and dental caries in adolescents: the 2010-2012 Korea National Health and nutrition examination survey. *BMC Oral Health*, 18 (1), 114. doi: 10.1186/s12903-018-0576-5.

18. Laitinen TT, Nuotio J, Juonala M, Niinikoski H, Rovio S, Viikari JSA, Rönnemaa T, Magnussen CG, Jokinen E, Lagström H, Jula A, Simell O, Raitakari OT, Pahkala K. (2018). Success in achieving the targets of the 20-year infancy-onset dietary intervention: association with insulin sensitivity and serum lipids. *Diabetes Care*, dc180869. doi: 10.2337/dc18-0869.

19. Madaeva IM, Berdina ON, Mandzyak T, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. (2016). Sleep patterns in adolescents with hypertension. *Int J Biomed*, 6 (1), 53-55. doi: 10.21103/Article6(1)_OA11.

20. Mayer-Davis EJ, Maahs DM, Seid M, Crandell J, Bishop FK, Driscoll KA, Hunter CM, Kichler JC, Standiford D, Thomas JM. (2018). Efficacy of the Flexible Lifestyles Empowering Change intervention on metabolic and psychosocial outcomes in adolescents with type 1 diabetes (FLEX): a randomised controlled trial. *Lancet Child Adolescent Health*, 2 (9): 635-646. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30208-6.

21. Shahsanai A, Farajzadegan Z, Hadisichani Z, Heidari K, Omidi R. (2018). Assessment of the relationship between nutritional knowledge and anthropometric indices in Isfahan children and adolescent. *Adv Biomed Res*, 7, 110. doi: 10.4103/abr.abr_1_18.

22. Talegawkar SA, Johnson EJ, Carithers T, Taylor HA Jr, Bogle ML, Tucker KL. (2007). Total alpha-tocopherol intakes are associated with serum alpha-tocopherol concentrations in African American adults. *J Nutr*, 7 (10), 2297-303.

Information about the authors

Nadezhda A. Kurashova – Dr. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16, tel. (3952) 20-73-67; e-mail: nakurashova@yandex.ru) © <http://orcid.org/0000-0001-8591-8619>.

Ekaterina A. Kudayarova – Student, Pedagogical Institute, Irkutsk State University (664003, Irkutsk, ul. Nizhnaya Naberezhnaya, 6; e-mail: ekaterina.kudayarova2015@yandex.ru)

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.4

УДК 618.15-008.87-092-078

Кунгурцева Е.А. ¹, Даренская М.А. ¹, Иванова Е.И. ¹, Приставка А.А. ², Туник Т.В. ¹,
Немченко У.М. ¹, Григорова Е.В. ¹, Лещенко О.Я. ¹

Характеристика носоглоточного микробиоценоза и оценка взаимодействия его ассоциантов у женщин с хроническим эндометритом

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»
(664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, Россия)

Резюме

Полость носоглотки является очагом возникновения хронических микробных инфекций – тонзиллогенных, лимфогенных, одонтогенных, – каждая из которых является источником постоянной патогенной контаминации и сенсибилизации организма в целом. Всё это определяет значимость носоглоточного микробиоценоза для нормального функционирования системы колонизационной резистентности в целом. Поэтому целью исследования явилась характеристика и оценка взаимодействия бактерий, вегетирующих на слизистой носоглотки у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. В статье приведены материалы, полученные в 2013–2017 гг. В исследование были включены 47 женщин с хроническим эндометритом (основная группа) и 27 женщин без хронического эндометрита, но с репродуктивными нарушениями (группа сравнения). Материалом исследования явились мазки из носоглотки. Проведено микробиологическое исследование микробиоты носоглотки у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. Показано, что микробиологические нарушения в носоглотке женщин с хроническим эндометритом характеризовались дефицитом нормофлоры (стрептококков, нейссерий и непатогенного стрептококка) и широким спектром условно-патогенных видов. *S. pneumoniae*, вызывающий инфекционные заболевания, у женщин основной группы встречался в три раза чаще. Выявлены ассоциации бактерий, включающие нормальную микробиоту и условно-патогенные виды. Сопряжённые связи в микробиоценозе характеризуются антагонистическими взаимоотношениями между представителями нормобиоты и патосимбиозом с условно-патогенной флорой. Полученные данные указывают на неблагоприятное влияние в носоглоточном биотопе женщин с хроническим эндометритом, что может быть благоприятным фоном для хронизации воспалительного процесса в нём, а также являться патогенетическим звеном, снижающим резервы противостояния репродуктивной функции женщин инфекционной агрессии.

Ключевые слова: хронический эндометрит, носоглоточный биотоп, условно-патогенная микробиота, синергизм, антагонизм, коэффициент Жаккара

Для цитирования: Кунгурцева Е.А., Даренская М.А., Иванова Е.И., Приставка А.А., Туник Т.В., Немченко У.М., Григорова Е.В., Лещенко О.Я. Характеристика носоглоточного микробиоценоза и оценка взаимодействия его ассоциантов у женщин с хроническим эндометритом. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 29-35, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.4.

Characteristics of Nasopharyngeal Microbiocenosis and Evaluation of the Interaction of its Associates in Women with Chronic Endometritis

Kungurtseva E.A. ¹, Darenskaya M.A. ¹, Ivanova E.I. ¹, Pristavka A.A. ², Tunik T.V. ¹,
Nemchenko U.M. ¹, Grigороva E.V. ¹, Leshchenko O.Ya. ¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State University
(ul. Karla Marksa 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Abstract

The upper respiratory tract is one of the most important biotopes in the human body. Therefore, in order to understand the cause-effect relationships between the microbial world and the pathological state of a person, it is crucial to clarify the relationship of the microbes-associates.

The study involved 74 women with reproductive disorders. The main group – women with chronic endometritis (n = 47). The diagnosis of chronic endometritis was revealed on the basis of morphological signs of histological examination of aspirates from the uterine cavity. The comparison group consisted of 27 women, in whom the chronic endometritis was not confirmed. When applying, women complained more often of infertility and (or) miscarriage. Of the accompanying

*extragenital diseases, chronic tonsillitis in women of the studied groups was most often diagnosed. Therefore, it was important to give a microbiological description of the nasopharyngeal biotope of these women, as one of the factors that influences the reserves of confrontation of the reproductive function of the body to infections. Nasopharyngeal microbiocenosis of women with chronic endometritis was characterized by deficiency of the indigenous microbiota and a permanent presence in the microbiocenosis of the absolute pathogen (*S. aureus*) and transient species (enterococci, CNS). Between the representatives of normoflora antagonistic relations were established. The obtained results indicate violations in the nasopharyngeal biotope of these women, which can cause immunodeficiency and, as a consequence, the development and flow of chronic endometritis.*

Key words: chronic endometritis, nasopharyngeal biotope, conditionally pathogenic microbiota, synergism, antagonism, Jacquard coefficient

For citation: Kungurtseva E.A., Darenskaya M.A., Ivanova E.I., Pristavka A.A., Tunik T.V., Nemchenko U.M., Grigorova E.V., Leshchenko O.Ya. Characteristics of nasopharyngeal microbiocenosis and evaluation of the interaction of its associates in women with chronic endometritis. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 29-35, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.4.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее важных биотопов в организме человека являются верхние дыхательные пути, характеризующиеся биоразнообразием как нормальной флоры, так и возможных проникающих извне патогенов [1, 8, 17]. Нормальная микробиота выполняет важную роль в защите макроорганизма (человека) от патогенных микробов в результате своей антагонистической активности по отношению к патогенной и условно-патогенной микробиоте (УПМ), конкуренции за сайты адгезии на слизистой оболочке биотопа, стимулирования иммунной системы и участия в реакции метаболизма [1, 16, 19]. В то же время нормобиота способна привести к развитию разных инфекционных заболеваний ротоглотки, а также в других системах организма, в том числе и в мочеполовой [2, 4, 7, 14]. Таким примером может быть связь хронического тонзиллита (ХТ) с воспалительным заболеванием матки – хроническим эндометритом (ХЭ), являющимся одной из основных причин невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток ЭКО [5, 6, 11, 12], – которая приобретает не только медицинское, но и социальное значение [12, 18]. По мнению многих авторов, хронический тонзиллит является одним из самых распространённых заболеваний, его частота среди взрослых людей колеблется от 5 до 45 %, причём подчёркивается связь с женским полом [13, 15]. Выявлена некоторая аналогия с изменениями в эндометрии при ХЭ. Согласно современным данным, ХТ обязаны своим происхождением более 100 патологических симптомов и заболеваний многих внутренних органов [2, 4, 5, 6, 9]. В понимании причинно-следственных связей между миром микробов и патологическими состояниями человека ключевое значение имеет анализ взаимоотношений микроорганизмов-ассоциантов. В ряде работ показано изменение свойств патогенов под влиянием ассоциативной микробиоты, а также в составе формируемой ими биоплёнки [8, 9, 15]. Это лишний раз подчёркивает необходимость комплексного подхода к изучению микробиоценозов различных биотопов, включающего исследование взаимоотношений бактерий между собой. Поэтому большое значение приобретает изучение нормальной микробиоты во взаимодействии с различными инфектами, обладающими патогенными свойствами и факторами персистенции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить микробиологическую и ассоциативную структуру носоглоточного биоценоза у женщин с

хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 74 женщины, обратившиеся в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) с жалобами на бесплодие и (или) невынашивание беременности. Характер выявленных гинекологических нарушений рубрифицирован в соответствии с МКБ-10. В статье приведены материалы, полученные с 2013 по 2017 гг.

Основная группа – женщины с хроническим эндометритом (ХЭ) ($n = 47$) в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $31,0 \pm 5,3$ года). Хронический эндометрит диагностирован на основании морфологических признаков гистологического заключения эндометрия, полученного путём пайпель-аспирации полости матки с 5-го по 11-й день менструального цикла. Дополнительными критериями ХЭ являлись данные по результатам УЗИ.

Группу сравнения составили 27 женщин в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $31,5 \pm 5,9$ года), у которых хронический эндометрит не был подтверждён гистологически.

При работе с женщинами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2008 ред.)).

Материалом исследования явились мазки из носоглотки женщин. Микробиологическое исследование носоглотки проводилось на базе лаборатории микробиома и микроэкологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) в соответствии с общепринятыми методиками (Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»). Для сбора, транспортировки и хранения всех групп микроорганизмов использовали транспортную среду AMIES без угля (модификация среды STUART (HIMEDIA)). Родовую и видовую идентификацию культур осуществляли на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов [10].

Для исследования количественного взаимодействия между членами микробиоценоза вычисляли коэффициент сходства Жаккара [3] по формуле:

$$q = c / a + b - c \times 100 \%,$$

где q – коэффициент Жаккара; a – число выборок с видом А; b – число выборок с видом В; c – число выборок, содержащих оба вида.

Интерпретация: $q \leq 30\%$ – условия в биотопе антагонистические; $q = 30-70\%$ – бактерии способны к сосуществованию, а их экологическая общность велика (синегризм); $q \geq 70\%$ – возможно только совместное существование бактерий (мутуализм).

Для интегральной оценки микроэкологических характеристик в аналитической части работы использовали также показатель постоянства (c) для выявления долевого участия разных видов в структуре биоценоза, определяемый по формуле:

$$c = (p / P) \times 100 \%,$$

где c – показатель постоянства; p – число наблюдений, содержащих изучаемый вид; P – общее число наблюдений.

Интерпретация результатов: $c > 50\%$ – постоянный вид; $c = 25-50\%$ – добавочный вид; $c < 25\%$ – случайный вид. При этом доминирующими считали виды, встречающиеся более чем в 50 % случаев, добавочными – от 25 до 50 % случаев, случайными – менее 25 % случаев.

Статистическая значимость различий в распределениях частот выявления индигенной и условно-патогенной микрофлоры носоглоточного биотопа, а также их ассоциаций определяли у основной и группы сравнения при $p < 0,05$ для критерия χ^2 (критерий согласия Пирсона). Расчёты проводились с использованием программной среды R.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоочередной задачей исследования являлась оценка качественного и количественного состава микробиоценоза носоглоточного биотопа у женщин

с ХЭ и без ХЭ. Определяли частоту встречаемости (%) и популяционную плотность (lg КОЕ/г) индигенной и условно-патогенной микрофлоры у женщин обеих групп (табл. 1).

При оценке состояния микробиоты в группе женщин с ХЭ по отношению к данным женщин без ХЭ нами были выявлены следующие статистически значимые отличия: низкий процент встречаемости индигенной микробиоты – бактерий вида *Streptococcus* гр. *oralis* (55,3 %), *Neisserii* spp. (25,5 %) и *Corynebacterium* spp. (17 %), высокое содержание патогенного стрептококка (*S. pneumoniae*) – 25,5 % ($p < 0,05$). В группе сравнения у женщин без ХЭ данные микроорганизмы выделялись в 88,9 %, 88,9 % и 77,8 % случаев соответственно, а *S. pneumoniae* – в 7,4 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Представленные данные рассчитаны при помощи критерия хи-квадрат (χ^2).

Дефицит представителей нормофлоры у женщин с ХЭ, возможно, связан с наличием хронического тонзиллита или других воспалительных заболеваний респираторного тракта, что приводит к снижению колонизационной резистентности и элиминации данных видов из носоглотки женщин [6], а также с наличием сопутствующих соматических заболеваний и хронического процесса в организме (хронический эндометрит и (или) другие воспалительные заболевания репродуктивного тракта).

Для выявления постоянных, добавочных и случайных видов в носоглоточном микробиоценозе женщин исследуемых групп использовали коэффициент постоянства (c , %).

Так, у женщин с ХЭ постоянными участниками в носоглоточном микробиоценозе нами были опре-

Таблица 1
Частота выделения и популяционная плотность микроорганизмов носоглоточного биотопа у женщин исследованных групп

Table 1
The frequency of isolation and the population density of microorganisms of the nasopharyngeal biotope in women of the studied groups

Наименование микроорганизма	Женщины с ХЭ (n = 47)		Женщины без ХЭ (n = 27)	
	Коэффициент постоянства (%)	Ig КОЕ/г	Коэффициент постоянства (%)	Ig КОЕ/г
Индигенная микрофлора				
<i>CNS</i>	34 (72,3 %)	3,4	20 (74,1 %)	3,0
<i>S. oralis</i>	26 (55,3 %) $p = 0,004 \downarrow$	5,2	24 (88,9 %)*	5,8
<i>Neisseria</i> spp.	12 (25,5 %) $p = 0,000 \downarrow$	4,9	24 (88,9 %)*	5,0
<i>Corynebacterium</i> spp.	8 (17,0 %) $p = 0,000 \downarrow$	4,3	21 (77,8 %)*	4,3
Условно-патогенная микрофлора				
<i>S. pneumoniae</i>	12 (25,5 %) $p = 0,027 \uparrow$	4,6	2 (7,4 %)*	6,0
<i>E. faecalis</i> + <i>E. faecium</i>	35 (74,5 %)	4,6	16 (59,2 %)	4,9
<i>S. aureus</i>	30 (63,8 %)	3,3	11 (40,7 %)	3,5
<i>S. β-гемолит.</i>	21 (44,7 %)	4,6	16 (59,3 %)	5,2
Грибы рода <i>Candida</i> spp.	7 (14,9 %)	3,1	1 (3,7 %)	2
<i>S. pyogenes</i>	5 (10,6 %)	4	0	0
<i>E. coli</i>	2 (4,3 %)	4	0	0
<i>Klebsiella</i> spp.	2 (4,3 %)	5	1 (3,7 %)	3

Примечание. * – различия статистически значимы при $p \leq 0,05$.

делены непатогенный стрептококк (*Streptococcus* гр. *oralis*) ($c = 55,3 \%$), а среди представителей УПМ – CNS ($c = 72,3 \%$), энтерококки ($c = 74,5 \%$) и абсолютный патоген – *S. aureus* ($c = 63,8 \%$).

Преобладание данных представителей условно-патогенной флоры и появление патогенных микроорганизмов (*S. aureus*) в микробном пейзаже ротоглотки исследованных нами женщин имеет место, по данным литературы, при развитии тонзиллита [14, 21]. *S. pneumoniae*, вызывающий инфекционные заболевания, у женщин основной группы не только встречался в три раза чаще ($p < 0,05$), но и относился к добавочным видам ($c = 25,5 \%$), а *S. pyogenes* – этиологический агент воспалительных заболеваний носоглотки и наиболее опасный в плане различных осложнений [12, 15] – был выделен только у женщин этой группы (в 10,6 % случаев). Остальные виды УПМ входили в группу случайных видов.

У женщин группы сравнения такие представители УПМ, как энтерококки ($c = 59,2 \%$) и *S. β-гемолитический* ($c = 59,3 \%$), входили в группу постоянных видов, патогенный *S. aureus* являлся добавочным видом ($c = 40,7 \%$), а остальные виды регистрировались в незначительных количествах и относились к случайным видам (при $c \leq 25 \%$).

Таким образом, преобладание патогенной кокковой флоры у женщин с ХЭ может быть ассоциировано с наличием хронического тонзиллита, который занимает одно из первых мест как по частоте, так и по разнообразию патогенных воздействий на другие органы и системы, в том числе и на репродуктивную [4, 20]. Присутствие в носоглотке резидентов кишечного биотопа – энтерококков, *E. coli* и *Klebsiella* spp. у женщин с ХЭ обусловлено, вероятно, наличием аллергического состояния верхних дыхательных путей у женщин этой группы.

Далее при анализе количественного взаимодействия между членами носоглоточного микробиоценоза мы поставили перед собой задачу проанализировать взаимодействие представителей индигенной микрофлоры (непатогенных стрептококков, нейссерий и коринебактерий) между собой и с представителями УПМ. Расчёты были произведены с использованием коэффициента Жаккара (по формуле, см. методы) (табл. 2).

У женщин с ХЭ *S. гр. oralis*, входящий в группу постоянных видов, проявлял антагонистическую активность по отношению к *Neisseria* spp. и *Corynebacterium* spp. и вступал в симбиотические отношения с *S. aureus* и *Enterococcus* spp.

Наличие антагонистических отношений между представителями индигенной флоры приводит к их дефициту, а синергетические отношения между индигенной и условно-патогенной микрофлорой способствуют формированию патологических связей и, как следствие, приводят к дисбиотическим нарушениям в носоглоточном биотопе женщин.

В группе сравнения, напротив, между представителями нормофлоры *Streptococcus* гр. *oralis* и *Neisseria* spp., *Streptococcus* гр. *oralis* и *Corynebacterium* spp. были выявлены синергетические отношения, что является нормой и определяет их доминирование в биотопе. Однако синергизм, выявленный между *Streptococcus* гр. *oralis* и *S. aureus*, как и в группе женщин с ХЭ, указывает на неблагополучие в данном биотопе, что благоприятствует формированию патологических симбиозов у женщин этих двух групп и является риском возникновения воспалительных заболеваний репродуктивного тракта.

Далее мы проанализировали, какие ассоциации, состоящие из УПМ, присутствовали в каждой из групп женщин (табл. 3).

Таблица 2
Характеристика количественного взаимодействия между членами микробиоценоза осоглотки у женщин (коэффициент Жаккара q)

Table 2
Characteristic of the quantitative interaction between members of the nasopharyngeal microbiocenosis in women (the Jacquard coefficient (q))

Ассоциации	Женщины с ХЭ		Женщины без ХЭ	
	синергизм	антагонизм	синергизм	антагонизм
<i>Str. гр. oralis</i> + <i>Enterococcus</i> spp.	+		+	
<i>Str. гр. oralis</i> + <i>S. aureus</i> + CNS	+		+	
<i>Str. гр. oralis</i> + <i>Str. β-гемолитический</i>	+		+	
<i>Str. гр. oralis</i> + <i>Neisseria</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.		+	+	

Таблица 3
Ассоциации условно-патогенной микробиоты носоглоточного биотопа женщин исследованных групп

Table 3
Associations of conditionally pathogenic microbiota of the nasopharyngeal biotope of women in the study groups

Представители УПМ	Женщины с ХЭ, абс. (%) (n = 47)	Женщины без ХЭ, абс. (%) (n = 27)
CNS и <i>Streptococcus β-гемолитический</i> (или <i>S. aureus</i>)	4 (8,5)	1 (3,7)
CNS, <i>E. faecium</i> и <i>S. aureus</i>	4 (8,5)	0
CNS, <i>E. faecium</i> и <i>Streptococcus β-гемолитический</i>	0	3 (11,1)
CNS, <i>E. faecium</i> , <i>Streptococcus β-гемолитический</i> и <i>S. aureus</i>	6 (12,8)	3 (11,1)

Примечание. Статистически значимых различий не выявлено.

Так, в группе женщин с ХЭ регистрировались ассоциации, состоящие из 4 ассоциантов, в 12,8 % случаев. Реже встречались двух- и трёхкомпонентные ассоциации (в 4,3 % и 8,5 % случаев соответственно). В группе женщин без ХЭ трёх- и четырёхкомпонентные ассоциации были выделены в 11,1 % случаев, двухкомпонентные – только в 3,7 %.

Таким образом, проведённый сравнительный анализ микробиоты носоглотки выявил следующее: отмечен дефицит нормофлоры с наличием антагонистических отношений между разными её представителями у женщин с ХЭ; в состав постоянной микробиоты входили представители транзитной УПМ (*S. aureus* и *Enterococcus* spp.), которые вступали в симбиотические взаимоотношения как с индигенной микрофлорой, так и друг с другом; высокая частота выделения *CNS* (более 70 % в каждой из групп) и *S. aureus* (63,8 и 40,7 % в 1-й и 2-й группах соответственно) из носоглотки у женщин обеих групп свидетельствует об иммунодефицитном состоянии у данных женщин, что обуславливает благоприятные условия для внедрения и персистенции другой условно-патогенной микробиоты.

Следует отметить, что у женщин обеих групп в состав постоянной микрофлоры входили энтерококки – резиденты кишечного биотопа, играющие важную и неоднозначную роль. По данным Е.А. Воропаева (2008), эти микроорганизмы обладают сенсibiliзирующей активностью, что способствует развитию аллергических состояний верхних дыхательных путей [2].

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что нарушения качественного и количественного состава микробиоты, а также патологические взаимоотношения представителей микробиоты в носоглоточном биотопе женщин оказывают существенное влияние на течение воспалительных заболеваний у этих женщин не только в носоглотке, но и в репродуктивном тракте ввиду снижения местного и общего иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Кичикова В.В., Никифоров В.А. Исследование ассоциаций бактерий в микробиоценозе слизистой носоглотки практически здоровых людей // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2012. – № 2 (3). – С. 20–24.
2. Воропаев Е.А., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Микрофлора биотопа влагалища, ротоглотки и кишечника у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках // Вестник РАМН. – 2008. – № 2. – С. 6–12.
3. Гайдышев И. Анализ и обработка данных. Специальный справочник. – СПб., 2001. – 750 с.
4. Громада Н.А. Хронический тонзиллит и его влияние на течение других заболеваний // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. – 2003. – Т. 3, № 7. – С. 121–124.
5. Данусевич И.Н. Факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 4. – С. 111–114.

6. Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-5. – С. 829–832.

7. Коломина Л.Н., Коломин В.В. Роль условно-патогенной микрофлоры в формировании хронической патологии носоглотки // Естественные и технические науки в современном мире: Матер. XVI междунар. науч.-практ. конф. – М., 2017. – С. 44.

8. Кунгурцева Е.А., Белькова Н.Л., Приставка А.А., Иванова Е.И., Даренская М.А., Сердюк Л.В., Лещенко О.Я. Структура условно-патогенной микробиоты носоглотки и вагинального тракта у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 62 (5). – С. 252–256. – doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-252-256.

9. Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья // Вестник РАМН. – 2014. – № 9-10. – С. 27–33. – doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1128

10. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. – М.: Гэотар Медицина, 1998. – 1200 с.

11. Мотовилова Т.М., Гречканев Г.О., Качалина Т.С. Сравнительная характеристика микрофлоры полости матки и небных миндалин у пациенток с персистирующим эндометритом // Медицинский альманах. – 2015. – № 4. – С. 105–107.

12. Петросян Л.А. Иммунологические аспекты привычной потери беременности (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2008. – № 2. – С. 62–67.

13. Туровский А.Б., Колбанова И.Г. Хронический тонзиллит – современные представления // Доктор.РУ. – 2009. – № 5 (49). – С. 16–21.

14. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S, Merli M, Thalheimer U. (2014). Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 20 (45), 16795-16810. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16795

15. Ivanova EI, Rychkova LV, Nemchenko UM, Bukharova EV, Savelkaeva MV, Dzhioev YP. (2017). The structure of the intestinal microbiota of the intestine and the frequency of detection of pathogenicity genes (stx1, stx2, bfp) in *Escherichia coli* with normal enzymatic activity isolated from children during the first year of life. *Mol Genet Microbiol Virol*, 32 (1), 42-48. doi: 10.3103/S0891416817010062.

16. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, Bäckhed F, Ohlsson C. (2012). The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res*, 27 (6), 1357-1367. doi:10.1002/jbmr.1588.

17. Sommer F, Bäckhed F. (2013). The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 11 (4), 227-238. doi: 10.1038/nrmicro2974.

18. Sweet RL. (2009). Treatment strategies for pelvic inflammatory disease. *Expert Opin Pharmacother*, 10 (5), 823-837. doi: 10.3103/S0891416817010062

19. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. (2017). The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 3 (1), 71-82. doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.

REFERENCES

1. Belyaeva EV, Ermolina GB, Kichikova VV, Nikiforov VA. (2012). Study of bacterial associations in the microbiocenosis of the mucous nasopharynx of practically healthy people [Issledovanie assotsiatsiy bakteriy v mikrobiotsenoze slizistoy nosoglotki prakticheski zdorovykh lyudey]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*, (2-3), 20-24. (In Russ.)

2. Voropaev EA, Aleshkin VA, Afanasyev SS. (2008). The microflora of the biotope of the vagina, the oropharynx and the intestine in women with the threat of termination of pregnancy in the early stages [Mikroflora biotopa vlagalishcha, rotoglotki i kishechnika u zhenshchin s ugrozoy preryvaniya beremennosti na rannikh srokakh]. *Vestnik RAMN*, (2), 6-12. (In Russ.)

3. Gaidyshev I. (2001). Analysis and data processing. Special reference book [Analiz i obrabotka dannykh. Spetsial'nyy spravochnik]. Sankt-Peterburg, 750 p. (In Russ.)

4. Gromada NA. (2003). Chronic tonsillitis and its influence on the course of other diseases [Khronicheskiy tonzillit i ego vliyanie na techenie drugikh zabolevaniy]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo Universiteta*, 3 (7), 121-124. (In Russ.)

5. Danusevich IN. (2013). Risk factors for the development of chronic endometritis in women with reproductive disorders [Faktory riska razvitiya khronicheskogo endometrita u zhenshchin s reproduktivnymi narusheniyami]. *Acta Biomedica Scientifica*, 4 (92), 111-114. (In Russ.)

6. Kolesnikova LI, Danusevich IN, Kurashova NA, Suturina LV, Grebenkina LA, Dolgikh MI. (2013). Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis and reproductive disorders [Osobennosti perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity u zhenshchin s khronicheskim endometritom i reproduktivnymi narusheniyami]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (9-5), 829-832. (In Russ.)

7. Kolomina LN, Kolomin VV. (2017). The role of conditionally pathogenic microflora in the formation of chronic pathology of the nasopharynx [Rol' uslovno-patogennoy mikroflory v formirovani khronicheskoy patologii nosoglotki]. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki v sovremennoy mire: Materialy XVI mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, 44. (In Russ.)

8. Kungurtseva EA, Belkova NL, Pristavka AA, Ivanova EI, Darenskaya MA, Serdyuk LV, Leshchenko OYa. (2017). Structure of the opportunistic microbiota of the nasopharynx and the vaginal tract in women with reproductive disorders and chronic endometritis [Struktura uslovno-patogennoy mikrobioty nosoglotki i vaginal'nogo trakta u zhenshchin s reproduktivnymi

narusheniyami i khronicheskim endometritom]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 62 (4), 252-256. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-252-256 (In Russ.)

9. Kungurtseva EA, Popkova SM, Leshchenko OYa. (2014). Reciprocal formation of mucosal microflora of open cavities of different habitats in women as an important factor of their reproductive health [Vzaimoformirovaniye mikroflory slizistykh obolochek otkrytykh polostey razlichnykh biotopov u zhenshchin kak vazhnyy faktor ikh reproduktivnogo zdorov'ya]. *Vestnik RAMN*, 69 (9-10), 27-32. doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1128 (In Russ.)

10. Pokrovskiy VI, Pozdeev OK. (eds.). (1998). Medical microbiology [Meditsinskaya mikrobiologiya]. Moskva, 1200 p. (In Russ.)

11. Motovilova TM, Grechkanov GO, Kachalina TS. (2015). Comparative characteristics of the microflora of the uterine cavity and palatine tonsils in patients with persistent endometritis [Sravnitel'naya kharakteristika mikroflory polosti matki i nebnnykh mindalin u patsientok s persistiruyushchim endometritom]. *Meditsinskiy al'manakh*, 4 (39), 105-107. (In Russ.)

12. Petrosyan LA. (2008). Immunological aspects of habitual loss pregnancy (review) [Immunologicheskie aspekty privychnoy poteri beremennosti (obzor literatury)]. *Problemy reproduktivnoy*, (2), 62-67. (In Russ.)

13. Turovskiy AB, Kolbanova IG. (2009). Chronic tonsillitis – modern ideas [Khronicheskiy tonzillit – sovremennye predstavleniya]. *Doktor.RU*, (5), 16-21. (In Russ.)

14. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S, Merli M, Thalheimer U. (2014). Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 20 (45), 16795-16810. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16795

15. Ivanova EI, Rychkova LV, Nemchenko UM, Bukharova EV, Savelkaeva MV, Dzhoiev YP. (2017). The structure of the intestinal microbiota of the intestine and the frequency of detection of pathogenicity genes (stx1, stx2, bfp) in *Escherichia coli* with normal enzymatic activity isolated from children during the first year of life. *Mol Genet Microbiol Virol*, 32 (1), 42-48. doi: 10.3103/S0891416817010062.

16. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, Bäckhed F, Ohlsson C. (2012). The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res*, 27 (6), 1357-1367. doi:10.1002/jbmr.1588.

17. Sommer F, Bäckhed F. (2013). The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 11 (4), 227-238. doi: 10.1038/nrmicro2974.

18. Sweet RL. (2009). Treatment strategies for pelvic inflammatory disease. *Expert Opin Pharmacother*, 10 (5), 823-837. doi: 10.3103/S0891416817010062

19. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. (2017). The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 3 (1), 71-82. doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.

Сведения об авторах

Кунгурцева Екатерина Александровна – младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-34-41; e-mail: ekaterina_kozlova_84@bk.ru) © <http://orcid.org/0000-0002-4535-9397>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Иванова Елена Иннокентьевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-34-41) ● <http://orcid.org/0000-0003-4216-8859>

Приставка Алексей Александрович – кандидат биологических наук, доцент кафедры физико-химической биологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1; тел. (3952) 24-18-70; e-mail: pristavka@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0002-0724-8565>

Туник Татьяна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-34-41) ● <http://orcid.org/0000-0002-2355-0289>

Немченко Ульяна Михайловна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-34-41) ● <http://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

Григорова Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-34-41) ● <http://orcid.org/0000-0001-6588-2591>

Лещенко Ольга Ярославна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 20-76-32; e-mail: loyairk@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-3997-2785>

Information about the authors

Ekaterina A. Kungurtseva – Junior Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664025, Irkutsk, ul. Karla Marksa, 3; tel. (3952) 33-34-41; e-mail: ekaterina_kozlova_84@bk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-4535-9397>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 20-73-67, fax (3952) 20-76-36; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Elena I. Ivanova – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664025, Irkutsk, ul. Karla Marksa, 3; tel. (3952) 33-34-41) ● <http://orcid.org/0000-0003-4216-8859>

Aleksey A. Pristavka – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Physicochemical Biology, Irkutsk State University (664003, Irkutsk, ul. Karla Marksa, 1; tel. (3952) 24-18-70; e-mail: pristavka@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0002-0724-8565>

Tatiana V. Tunik – Junior Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664025, Irkutsk, ul. Karla Marksa, 3; tel. (3952) 33-34-41) ● <http://orcid.org/0000-0002-2355-0289>

Uliana M. Nemchenko – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664025, Irkutsk, ul. Karla Marksa, 3; tel. (3952) 33-34-41) ● <http://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

Ekaterina V. Grigorova – Junior Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664025, Irkutsk, ul. Karla Marksa, 3; tel. (3952) 33-34-41) ● <http://orcid.org/0000-0001-6588-2591>

Olga Ya. Leshchenko – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Socially Significant Infections in Reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 20-76-32; e-mail: loyairk@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-3997-2785>

Потапова У.В.¹, Феранчук С.И.^{1,2}, Беликов С.И.¹, Леонова Г.Н.³

Сравнительный анализ белка NS5 штаммов трёх субтипов вируса клещевого энцефалита

¹ ФГБУН Лимнологический институт СО РАН
(664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет»
(664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 83, Россия)

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова»
(690087, г. Владивосток, Сельская ул., 1, Россия)

Резюме

Неструктурный белок 5 (NS5) вируса клещевого энцефалита является ферментом, который отвечает за копирование вирусной РНК и по трёхмерной структуре имеет сходство с РНК-полимеразами других вирусных семейств. Вирус клещевого энцефалита разделяется на три субтипа, различающиеся некоторыми из аминокислотных остатков в белках вируса, в том числе в белке NS5. Методы структурной биоинформатики позволяют реконструировать трёхмерную структуру белка NS5 для различных субтипов вируса.

В работе выполнен сравнительный анализ последовательностей белка NS5 для трёх субтипов вируса и были определены участки белка, в которых проявляется наибольшее различие между субтипами и внутри субтипов. «Зоны накопления мутаций», определённые таким образом, локализованы в домене метилтрансферазы, зоне междоменного интерфейса и трёх субдоменах домена полимеразы белка NS5. Обнаружена связь положения мутаций в белке NS5 с подвижностью участков белка в трёхмерной модели, определённых с помощью метода нормальных мод. А именно наиболее важные мутации локализованы в зонах, где наиболее велика амплитуда коллективных синхронных колебательных движений обоих доменов белка: во втором кармане связывания иона цинка в домене полимеразы, области N-концевого удлинения в междоменной зоне и области окружения активного центра домена метилтрансферазы.

Ключевые слова: субтипы вируса клещевого энцефалита, белок NS5, структура белка

Для цитирования: Потапова У.В., Феранчук С.И., Беликов С.И., Леонова Г.Н. Сравнительный анализ белка NS5 штаммов трёх субтипов вируса клещевого энцефалита. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 36-47, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.5.

Comparative Analysis of NS5 Protein for Tick Borne Encephalitis Virus Strains in three Virus Subtypes

Potapova U.V.¹, Feranchuk S.I.^{1,2}, Belikov S.I.¹, Leonova G.N.³

¹ Limnological Institute SB RAS
(ul. Ulan-Batorskaya 3, Irkutsk 664033, Russian Federation)

² Irkutsk National Research Technical University
(ul. Lermontova 83, Irkutsk 664074, Russian Federation)

³ G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology
(Selskaya ul. 1, Vladivostok 690087, Russian Federation)

Abstract

Non-structural protein 5 (NS5) of tick-borne encephalitis virus is an enzyme which is responsible for a copying of viral RNA, and it has a strong structural similarity to RNA polymerases of another RNA virus families. The strains of the virus are separated into three subtypes, which differ by specific mutations in virus proteins, including NS5 protein. The methods of structural bioinformatics allow to construct a model of NS5 protein for several strains of the virus.

The paper presents the comparative analysis of sequences and structures of NS5 protein, for three subtypes of the tick-borne encephalitis virus. The segments of protein were identified where the highest difference between subtypes and within subtypes is observed. These segments, where most of the mutations are accumulated, are located in methyltransferase domain, in the inter-domain interface, and in the three subdomains of polymerase domain. The association between the locations of mutations in NS5 protein and the flexibility of a protein backbone was observed using normal mode analysis. Namely, the most important mutations are located in the parts of protein where the amplitude of synchronous oscillations estimated using normal mode analysis is the highest: in the second zinc binding pocket within polymerase domain, in the N-terminal extension within inter-domain interface, and around an active site of methyltransferase domain.

Key words: subtypes of tick-borne encephalitis virus, NS5 protein, protein structure

For citation: Potapova U.V., Feranchuk S.I., Belikov S.I., Leonova G.N. Comparative analysis of NS5 protein for tick borne encephalitis virus strains in three virus subtypes. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 36-47, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.5.

изучения [7]. Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) также относится к роду *Flavivirus*, и проблема поиска лекарственных средств против клещевого энцефалита (КЭ) считается важной задачей в биомедицинских исследованиях.

На территории России циркулирует три субтипа вируса КЭ, названные в соответствии с ареалом их распространения – европейский (I), дальневосточный (II) и сибирский (III) субтипы [8, 34]. Для исследования генетических и молекулярных механизмов патогенности была выбрана коллекция дальневосточных штаммов вируса КЭ. Данная коллекция штаммов уникальна, так как все штаммы были собраны одним и тем же исследователем на юге Дальнего Востока, причём случаи заболевания, вызванные различными вариантами вируса дальневосточного субтипа, варьируют от субклинических до летальных форм [20]. При анализе полных геномов двух групп штаммов разных по патогенности установлено, что они содержат специфичные характерные мутации, приводящие к 4 заменам аминокислот в вирусном белке NS5, а также к заменам в некоторых других вирусных белках [1].

Центральным белком репликации вируса КЭ является полидоменный белок NS5, выполняющий ряд основных функций при размножении вируса в организме хозяина [6]. Флавивирусный полноразмерный белок NS5, обладающий различными первичными ферментативными активностями, содержит N-концевой домен метилтрансферазы (Mtase), междоменную область (Inter-Domain Interface, IDI) и C-концевой домен РНК-зависимой РНК полимеразы (RdRp).

В ранних работах были найдены и достаточно полно охарактеризованы консервативные мотивы, общие для флавивирусных последовательностей RdRp [38]. Пять из них традиционно обозначаются как А, В, С, D, Е. Позднее были обнаружены эволюционно консервативные мотивы, названные G и F [3, 24, 31]. При изучении биологической последовательности белка NS5 всех крупных представителей флавивирусов обнаружена также высококонсервативная протяжённая область 752–771, названная мотивом Н, функциональная роль которой в настоящий момент пока не определена. Известно, что мотив G играет критическую роль в связывании и/или транслокации цепи шаблона РНК [37], а функциональная роль и точные границы мотива F были определены нами сравнительно недавно. В результате молекулярно-динамических экспериментов обнаружено, что мотив F служит пространственным переключателем между полимеразной и метилтрансферазной активностью флавивирусного белка NS5 [28].

Различные полимеразы флавивирусов, включая полимеразу вируса КЭ, имеют общую архитектуру, традиционно сравниваемую с формой «правой руки», и содержат структурные субдомены, условно обозначенные как «ладонь» (palm), «пальцы» (fingers) и «большой палец» (thumb) [17]. Второй домен белка NS5 имеет активность метилтрансферазы, которая необходима для кэпирования вирусной РНК [18].

Впервые кристаллическая структура флавивирусного домена Mtase была определена в 2002 г. [9], тогда как первая структура флавивирусного домена

RdRp определена позднее [25, 38]. Пространственная структура полноразмерного белка NS5 определена на примере вируса японского энцефалита сравнительно недавно [24]. Благодаря кристаллографическим исследованиям установлено, что флавивирусный домен полимеразы связывается с ионом Mg, участвующим в катализе, а также с двумя ионами Zn. При этом ионы Zn расположены в двух специфических сайтах связывания в субдоменах «палец» и «большой палец» [38]. Предположительно ионы цинка выполняют роль стабилизации структуры и регулируют переключение между открытой и закрытой конформацией туннеля для входа вирусной РНК в активный центр домена полимеразы (<https://www.biorxiv.org/content/early/2016/07/10/063024>) [29].

Репликация РНК вируса включает несколько обязательных этапов, в которые вовлечены оба домена белка NS5. Вопросы относительной пространственной ориентации доменов и их возможной перегруппировки на разных стадиях репликации вируса являются предметом постоянных дискуссий [4, 25]. Этот вопрос остался открытым даже после того, как были получены кристаллические структуры полноразмерного белка с двумя возможными ориентациями доменов, описанных в экспериментах [24, 39]. Было предложено несколько моделей для взаимодействия между доменами NS5, чтобы объяснить движение РНК продукта в активный сайт Mtase [15, 16, 32, 33], однако большинство исследователей сходятся во мнении о том, что центральную роль в этом процессе выполняет междоменная область (IDI), которая из-за высокой подвижности остаётся мало изученной с помощью кристаллографических экспериментов [35, 37, 39].

Структурно в флавивирусной IDI области выделяют несколько значимых регионов. Это небольшой консервативный участок, названный «точка поворота» (Pivot), соответствующий остаткам 263–265 GTR. За ним следует участок под названием линкер 266–275; заканчивается IDI важным участком N-концевого удлинения (остатки 276–303) [23, 24]. Область N-концевого удлинения вместе со вставкой большого пальца, называемой петлёй прайминга (priming loop) (остатки 790–812), является общими добавочными участками для RdRP, которые инициируют синтез РНК de novo (в частности для семейства *Flaviviridae*), по сравнению с другими вирусными семействами, у которых эти вставки и удлинения отсутствуют [5, 21, 25, 38].

Известно, что крупные перестройки в белке NS5 происходят не только за счёт области линкера, состоящей всего из 10 остатков, но и за счёт N-концевого удлинения – достаточно протяжённого участка, состоящего из 28 остатков [24]. Область N-концевого удлинения обеспечивает дополнительную гибкость на стыке доменов Mtase и RdRP и часто рассматривается как часть домена Mtase [26, 30]. В результате исследований по направленному мутагенезу обнаружено, что мутации в четырёх последних остатках 300–303 O-концевого удлинения приводят к уменьшению полимеразной активности до 40–70 % [30]. Функциональное значение зоны O-концевого

удлинения и всей междометной области в целом до конца не установлены. Существует предположение, что универсальность взаимодействий, возможных благодаря возникновению N-концевого удлинения в флавивирусном белке NS5, может значительно увеличить пространственную свободу для размещения домена Mtase относительно основного домена RdRP, что позволяет двум доменам принимать радикально отличные относительные ориентации в пространстве для переключений ферментативной активности [24].

В ходе исследований, касающихся сравнения белка NS5, у трёх субтипов вируса КЭ было обнаружено несколько интересных особенностей. Как оказалось, между последовательностями этого белка для дальневосточного, сибирского и европейского субтипов существует три полных субтипоспецифичных мутации, одна из которых расположена в зоне N-концевого удлинения. Вторым немаловажным фактом является то, что вся междометная область белка NS5 для трёх субтипов вируса КЭ изобилует мутациями, частично разделяющими субтипы, по сравнению с функциональными доменами белка, где подобные мутации встречаются значительно реже.

Из данных наблюдений возникла идея детально рассмотреть всю последовательность белка NS5 для трёх субтипов вируса КЭ и выявить эволюционные особенности и функциональные закономерности, присущие этим близкородственным группам штаммов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ были включены депонированные нуклеотидные последовательности штаммов трёх субтипов ВКЭ из банка данных NCSA при использовании программных инструментов на языке Python и пакета Biopython. Всего было проанализировано 216 штаммов вируса, представленных как полные геномы, из них 109 относились к сибирскому субтипу, 70 – к дальневосточному, 37 – к европейскому. Для определения позиций аминокислотных замен использовались пакеты Mafft для построения множественного выравнивания [14] и специально разработанные вспомогательные программы и скрипты на языках программирования C++ и Python (https://github.com/sferanchuk/tbev_ns5). Фрагменты полипротеина разных штаммов, соответствующие белку NS5, были определены на основании выравнивания последовательностей полипротеина и аннотации положения отдельных белков в полипротеине относительно дальневосточного штамма Dal'negorsk. Среди проанализированных штаммов были отобраны штаммы, использованные для представления результатов: 28 – из дальневосточного субтипа, 6 – из сибирского, 7 – из европейского. Были рассчитаны позиции аминокислотных замен в полных выборках штаммов для каждого субтипа, критериями для отбора штаммов в рамках субтипа являлись наличие наиболее характерных аминокислотных замен и дополнительные факторы, такие как источник и место выделения вируса.

Отобранные штаммы использовались для построения сводного множественного выравнивания и филогенетического анализа. Оценка статистической

значимости гипотезы, предполагающей связь наличия мутаций с разделением штаммов на две группы, проводилась с помощью «точного теста Фишера». Филогенетическое дерево было рассчитано с помощью пакета FastMe методом neighbour-joining [11]. Для расчётов частично использовался веб-интерфейс, реализованный на сайте <http://bri-shur.com>. Для визуализации филогенетического дерева использовался пакет Figtree (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree>). Для визуализации трёхмерных структур белков использовался пакет NCSA Chimera [27].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании основное внимание было сосредоточено на обсуждении различий штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа, так как исследовательской задачей было обнаружение молекулярно-генетических особенностей белка NS5, гипотетически коррелирующих с различной патогенностью штаммов для человека. Хотя бесспорно определённый интерес вызывает и изучение штаммов ВКЭ сибирского и европейского субтипов, способное дополнить и расширить представление о роли эволюционно значимых мутаций в ключевом белке репликации вируса КЭ.

Известно, что основным переносчиком в природе штаммов дальневосточного и сибирского субтипов является таёжный клещ *Ixodes persulcatus*, границы обитания которого проходят от Восточной Европы и Сибири до Китая и Японии, а также он обнаружен на западном побережье Финляндии [13]. Основным переносчиком штаммов Европейского субтипа служит европейский лесной клещ *Ixodes ricinus*, обитающий в континентальной Европе и на Британских островах. Штаммы дальневосточного и сибирского субтипов предположительно развивались в течение длительного времени, по сравнению со штаммами европейского субтипа [22]. Территория распространения обоих видов клеща весьма обширна, но при этом идентичность нуклеотидных последовательностей штаммов внутри европейского субтипа значительно выше, чем у штаммов дальневосточного и сибирского субтипов, и составляет от 96 до 99 % в различных участках генома [12]. Причём столь низкая генетическая вариабельность внутри штаммов европейского субтипа не имеет корреляции с географическим ареалом обитания клеща и временем изоляции штамма, поэтому и для филогенетического анализа, и для сравнительного анализа последовательностей белка NS5 были использованы как прототипные, так и современные штаммы европейского субтипа, выделенные из клещей и мозга мышей с территорий Финляндии и Германии (рис. 1, 2).

В связи с тем, что для штаммов европейского субтипа нет достаточных сведений о различиях в патогенности для человека, данный параметр при филогенетическом анализе не учитывался.

Напротив, внутри сибирского субтипа генетическая вариабельность значительно выше, и прослеживается зависимость от географического местобитания клеща [10], а также существуют сведения о патогенности некоторых штаммов для человека [19].

Поэтому учитывая оба этих параметра, для первого обзорного этапа исследования взят широкий спектр современных штаммов, изолированных в последние десятилетия из клеща, из крови и мозга людей с территорий Восточной и Западной Сибири и Монголии (рис. 1).

Все штаммы коллекции вируса КЭ дальневосточного субтипа являются патогенными для человека, однако вызвали различную тяжесть заболевания. Часть штаммов была выделена из крови пациентов, инфицированных вирусом КЭ, но не имевших клинических проявлений инфекции (обозначенные как sfd

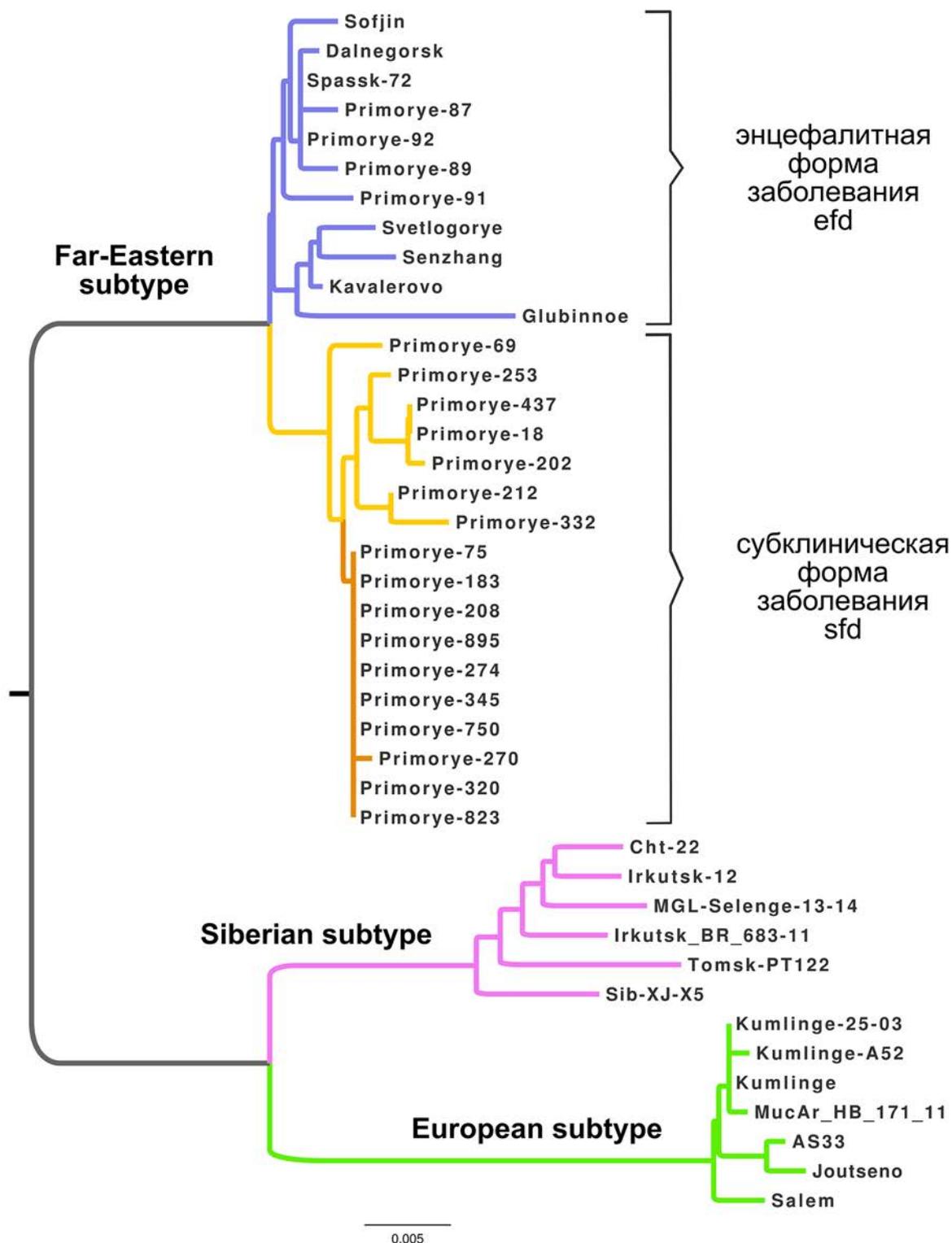


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное на основе сравнения аминокислотных последовательностей полноразмерного белка NS5 исследованной коллекции штаммов дальневосточного субтипа вируса КЭ с включением ряда штаммов сибирского и европейского субтипов.

Fig. 1. Phylogenetic tree constructed from full-length NS5 protein sequences of the Far-East TBEV strains collection, with the addition of several selected strains of Siberian and European subtype.

– субклиническая форма заболевания). Вторая часть штаммов выделена из мозга людей, умерших от энцефалита с очаговыми формами. Эта группа штаммов условно обозначена как *efd* – энцефалитная форма заболевания (рис. 1) на основании сходства симптомов у заболеваний, характерных для этих штаммов [1]. Для детального сравнительного анализа последовательности белка NS5 выбраны штамм из этих двух групп.

Существует и третья группа штаммов, которая вызвала лихорадочную форму заболевания (*ffd*), являясь промежуточным эволюционным звеном между группами *efd* и *sfd*. Группа *ffd* не образует отдельный кластер на филогенетическом древе и была детально описана в предыдущей работе авторов [1]. Несмотря на то, что для группы *ffd* точно охарактеризована тяжесть индуцированного заболевания у человека, штаммы этой группы не имеют чётко очерченного набора группоспецифичных замен и потому выпущены из анализа в данной работе.

Группы *efd*- и *sfd*-штаммов изолированы в Хабаровском и Приморском крае, однако чёткой корреляции между географическим ареалом распространения и патогенностью штаммов для человека не прослеживается (рис. 1).

При анализе полных геномов *efd*- и *sfd*-штаммов установлено, что они содержат 17 специфичных мутаций, приводящих к значимым заменам аминокислот в вирусных белках NS3 и NS5 [1]. Причём 4 группоспецифичные мутации локализованы в домене полимеразы неструктурного белка NS5, и 2 мутации локализованы в домене протеазы белка NS3. В то время как роль мутаций в белке NS3 на примере штаммов Dal'negorsk и Pymogye-270 описана в предыдущей работе авторов [29], предстояло выяснить функциональное значение и провести сравнительный анализ мутаций в белке NS5 на примере тех же классических штаммов.

По результатам филогенетического анализа белка NS5 достаточно широкого спектра штаммов, изолированных из разных географических мест в разные годы и выделенных из различных биологических объектов (клещ, мышь, человек), становится ясно, что независимо от этих параметров субтипы вируса КЭ образуют три отдельные филогенетические клады.

Причём, как показывает сравнительный анализ последовательности белка NS5 трёх субтипов вируса КЭ, существует определённый набор субтипоспецифичных мутаций, частично совпадающих с группоспецифичными мутациями в штаммах дальневосточного субтипа, которые и определяют разделение их на три кластера филогенетического древа (рис. 1).

Сравнительный анализ полноразмерного белка NS5 был проведён на примерах представителей (по два штамма на субтип), что показано на рисунке 2.

Изучение первичной и третичной структуры белка NS5

Исходя из сравнительного анализа выравнивания белка NS5, можно сказать о том, что существует 6 видов мутаций, из которых, не считая единичных, 5 типов статистически значимых мутаций: субтипоспецифичные – однозначно разделяющие штаммы по субтипу, комбинированные – субтипоспецифичные мутации, совпадающие с группоспецифичными по

дальневосточному субтипу, сдвоенные сибирско-европейские, профильные мутации – характерные для каждого субтипа в отдельности, группоспецифичные – мутации внутри дальневосточного субтипа между *efd*- и *sfd*-штаммами (рис. 2).

Все 5 типов мутаций по большей части кластеризованы в определённых областях белка NS5, и лишь случайные одиночные мутации рассредоточены по неконсервативным участкам белка. При этом значимые мутации локализованы либо в непосредственной близости, в окрестности от консервативных функционально стабильных регионов: вблизи активного центра метилтрансферазы и карманов связывания молекулы РНК, кофакторов ГТФ и САХ, 7 консервативных мотивов А, В, С, D, F, G, H, а также петли Прайминга, добавочного региона для всего семейства *flaviviridae*, двух карманов связывания ионов цинка, – либо образуют большое скопление в зоне между доменами, которая также имеет консервативные участки и выполняет важную роль в перегруппировке доменов для переключения ферментативных активностей белка NS5 (рис. 3).

Исключением из этого правила являются мутации непосредственно внутри консервативного мотива Е, перекрывающегося со вторым карманом связывания иона цинка: здесь обнаружены и комбинированная, и сдвоенная мутации.

Одним из результатов исследования влияния группоспецифичных мутаций на функциональные особенности белка NS5, проведённого в работе [28] для дальневосточного субтипа, явилось наблюдение об изменении механизма перестроения доменов в белке, проявляющееся через зону междоменного интерфейса. Несмотря на то, что все группоспецифичные мутации локализованы в домене полимеразы и существенно удалены от междоменного региона, эффект изменения свойств зоны IDI был косвенно объяснён с помощью ряда вычислительных экспериментов, в том числе анализа нормальных мод (NMA), проведённых для структуры белка NS5.

При движении атомов в белке часто можно обнаружить «коллективные эффекты», или согласованные изменения конформации отдельных фрагментов белка. Метод анализа нормальных мод позволяет определить некоторые характерные согласованные движения атомов молекулы белка путём расчёта малых колебаний атомов белка возле положения равновесия. Для белка NS5 наиболее важная степень свободы при колебаниях атомов («первая нормальная мода») состоит в одновременном смещении атомов в зонах локализации группоспецифичных мутаций и в зоне междоменного интерфейса. В целом проведённые в работе расчёты указывают на специфические различия между динамическими свойствами белка NS5 для двух исследованных штаммов вируса. Эти различия затрагивают, главным образом, междоменную зону, активный сайт метилтрансферазы и второй карман связывания иона цинка в домене полимеразы. Следует отметить, что описанные в настоящей работе различия между последовательностями белка NS5 в трех субтипах вируса также в основном относятся к

		47G/100V			
Dalnegorsk	GGSEGDTLGLDWKRLNCTKEEFFAYRRTGILETERDKARELLRR				KAYTIGGKGHETPKMVTSLGWNLKFRAGMDV
Primor 270	GGSEGDTLGLDWKRLNCTKEEFFAYRRTGILETERDKARELLRR		Lys 61		KAYTIGGKGHETPKMVTSLGWNLKFRAGMDV
Cht 22	GGSEGDTLGLDWKRLNCTKEEFFAYRRTGILETERDKARELLRR				KAYTIGGKGHETPKMVTSLGWNLKFRAGMDV
Irkutsk_BR	GGSEGDTLGLDWKRLNCTKEEFFAYRRTGILETERDKARELLRR				KAYTIGGKGHETPKMVTSLGWNLKFRAGMDV
Kumlinge	GGSEGDTLGLDWKRLNCTKEEFFAYRRTGILETERDKARELLRR		active site		KAYTIGGKGHETPKMVTSLGWNLKFRAGMDV
MucAr_HB	GGSEGDTLGLDWKRLNCTKEEFFAYRRTGILETERDKARELLRR				RAYTIGGKGHETPKMVTSLGWNLKFRAGMDV

		180C/235N		237Q/260G	
Dalnegorsk	FSMQPHRADTIMCDIGESNPDAVVEGERTRKVILLMEQWKNRNPAT	Lys 183	I		VGTRCVVLAEDKVKQEKDVQERISALRE
Primor 270	FSMQPHRADTIMCDIGESNPDAVVEGERTRKVILLMEQWKNRNPAT				VGTRCVVLAEDKVKQEKDVQERISALRE
Cht 22	FSMQPHRADTIMCDIGESNPDAVVEGERTRKVILLMEQWKNRNPAT				VGTRCVVLAEDKVKQEKDVQERISALRE
Irkutsk_BR	FSMQPHRADTIMCDIGESNPDAVVEGERTRKVILLMEQWKNRNPAT				VGTRCVVLAEDKVKQEKDVQERISALRE
Kumlinge	FSMQPHRADTIMCDIGESNPDAVVEGERTRKVILLMEQWKNRNPAT				VGTRCVVLAEDKVKQEKDVQERISALRE
MucAr_HB	FSMQPHRADTIMCDIGESNPDAVVEGERTRKVILLMEQWKNRNPAT				VGTRCVVLAEDKVKQEKDVQERISALRE

		298E/357K		398E/420W	
Dalnegorsk	QYGETWHMDE				SSAKEAVEDPAFWQLVDEERERHL
Primor 270	QYGETWHMDE	end IDI			SSAKEAVEDPAFWQLVDEERERHL
Cht 22	QYGETWHMDE				SSAKEAVEDPAFWQLVDEERERHL
Irkutsk_BR	QYGETWHMDE				SSAKEAVEDPAFWQLVDEERERHL
Kumlinge	QYGETWHMDE	beta NLS			SSAKEAVEDPAFWQLVDEERERHL
MucAr_HB	QYGETWHMDE				SSAKEAVEDPAFWQLVDEERERHL

		446G/487F		528G/553Q		568T/633A	
Dalnegorsk	A	EALGFLNEDHWASRGSSGSGVEGISLNYLGWHLKGLSTLE		LLRYMEGEHKQLAA		SDAHNPRLLRVERWLR	
Primor 270	A	EALGFLNEDHWASRGSSGSGVEGISLNYLGWHLKGLSTLE		LLRYMEGEHKQLAA		SDAHNPRLLRVERWLR	
Cht 22	A	EALGFLNEDHWASRGSSGSGVEGISLNYLGWHLKGLSTLE		LLRYMEGEHKQLAA		SDAHNPRLLRVERWLR	
Irkutsk_BR	A	EALGFLNEDHWASRGSSGSGVEGISLNYLGWHLKGLSTLE		LLRYMEGEHKQLAA		SDAHNPRLLRVERWLR	
Kumlinge	M	EALGFLNEDHWASRGSSGSGVEGISLNYLGWHLKGLSTLE		LLRYMEGEHKQLAA		SDAHNPRLLRVERWLR	
MucAr_HB	M	EALGFLNEDHWASRGSSGSGVEGISLNYLGWHLKGLSTLE		LLRYMEGEHKQLAA		SDAHNPRLLRVERWLR	

		651H/670P		704W/723R		742S/780I	
Dalnegorsk	D	VDDRFKALYFLNMAKTRKDIGEWEHSAVGFSS		ALVPCRDQDELVGRARV		CSAVPVDWVPTGRTTWSIH	
Primor 270	D	VDDRFKALYFLNMAKTRKDIGEWEHSAVGFSS		ALVPCRDQDELVGRARV		CSAVPVDWVPTGRTTWSIH	
Cht 22	E	VDDRFKALYFLNMAKTRKDIGEWEHSAVGFSS		ALVPCRDQDELVGRARV		CSAVPVDWVPTGRTTWSIH	
Irkutsk_BR	E	VDDRFKALYFLNMAKTRKDIGEWEHSAVGFSS		ALVPCRDQDELVGRARV		CSAVPVDWVPTGRTTWSIH	
Kumlinge	E	VDDRFKALYFLNMAKTRKDIGEWEHSAVGFSS		ALVPCRDQDELVGRARV		CSAVPVDWVPTGRTTWSIH	
MucAr_HB	E	VDDRFKALYFLNMAKTRKDIGEWEHSAVGFSS		ALVPCRDQDELVGRARV		CSAVPVDWVPTGRTTWSIH	

		804W/825M		856E/876G		878E/896L	
Dalnegorsk	ASGS	HSKEKIAEWRDVPYLPKSHDMLCSSLVGRK		Q		KLESSII	
Primor 270	ASGA	HSKEKIAEWRDVPYLPKSHDMLCSSLVGRK		Q		KLESSII	
Cht 22	ASGA	HSKEKIAEWRDVPYLPKSHDMLCSSLVGRK		Q		KLESSII	
Irkutsk_BR	ASGA	HSKEKIAEWRDVPYLPKSHDMLCSSLVGRK		Q		KLESSII	
Kumlinge	ASGA	HSKEKIAEWRDVPYLPKSHDMLCSSLVGRK		Q		KLESSII	
MucAr_HB	ASGA	HSKEKIAEWRDVPYLPKSHDMLCSSLVGRK		Q		KLESSII	

Рис. 2. Сравнительный анализ белка NS5 штаммов трех субтипов вируса КЭ. Границы доменов и субдоменов обозначены в соответствии со следующей цветовой схемой: циан – домен Mtase; синий – субдомен RdRP «пальцы»; зелёный – субдомен RdRP «ладонь»; красный – субдомен RdRP «большой палец». Абсолютно консервативные участки последовательности белка убраны, субтипоспецифичные мутации выделены чёрными блоками, комбинированные субтипоспецифичные мутации выделены красными блоками, сдвоенные мутации по сибирскому и европейскому субтипу отмечены красным жирным шрифтом и выделены серыми блоками, профильные мутации по субтипу отмечены чёрным жирным шрифтом и выделены серыми блоками в колонке выравнивания, одиночные мутации отмечены чёрным жирным шрифтом и выделены серыми блоками в единичной позиции.

Fig. 2. Comparative analysis of NS5 protein strains for three TBEV subtypes. Bounds of domains and subdomains in protein sequence are shown according to a following color scheme: cyan – Mtase; blue – RdRP “fingers” subdomain; RdRP; green – “palm” subdomain; red – RdRP, “thumb” subdomain. The segments of protein with a complete identity were removed. The mutations which separate all three subtypes are labeled with black background; the mutations specific for both subtype and groups are labeled with red background; the mutations duplicated in Siberian and European subtypes are labeled with bold red letters and gray background; the mutations specific for a subtype are labeled with bold black letters and gray column; the singleton mutations are labeled with bold black letters and gray background.

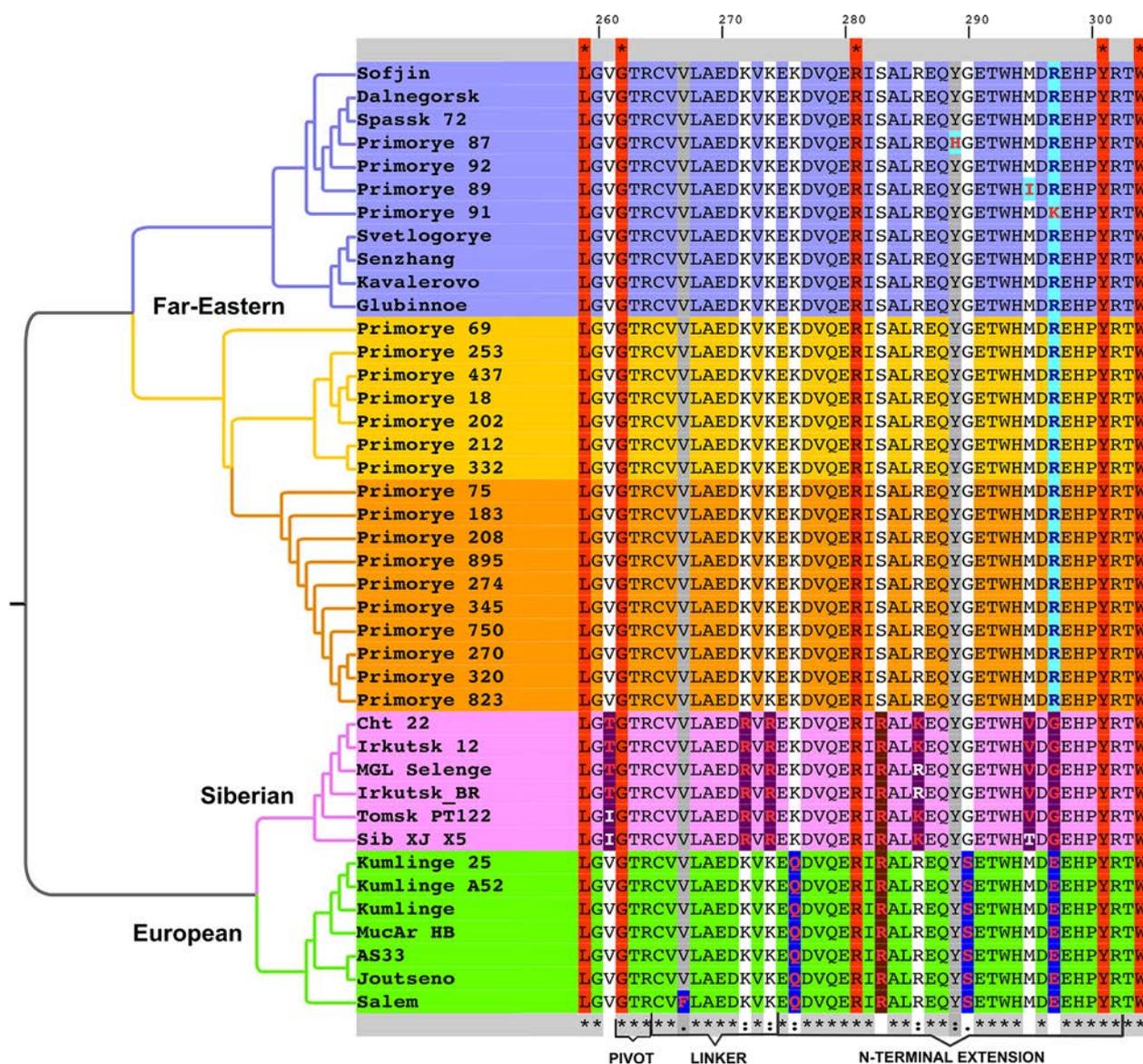


Рис. 3. Сравнение междоменной области в белке NS5 в трех субтипах вируса КЭ. Название штаммов перечислены в том же порядке что и на рисунке 1. Синий – efd-штаммы дальневосточного субтипа; светло- и темно- оранжевый – sfd-штаммы дальневосточного субтипа. Серыми блоками выделены позиции с одной аминокислотной заменой; белыми блоками – позиции, отличающиеся более чем одной заменой аминокислоты; красными блоками – строго консервативные позиции среди всех крупных групп флавивирусов.

Fig. 3. A comparison of inter-domain region in the NS5 protein for three TBEV subtypes. The labels of the strains are presented in the same order as in figure 1. Blue color – efd strains of Far-east subtype; light orange and dark orange – sfd strains of Far-east subtype. Positions with a single mutation are labeled with gray columns. Positions with two or more mutations are labeled with white columns. Red columns show the positions which are almost identical within all large flavivirus groups.

фрагментам последовательности, соответствующим перечисленным выше структурным зонам белка.

Субтипоспецифичные мутации

При анализе аминокислотных последовательностей штаммов разных субтипов обнаружено 3 ведущих позиции, первая из которых локализована в начале белка в домене метилтрансферазы 18 G/S/N (рис. 2, 4а), вторая – в междоменной области N-концевого удлинения 297 R/G/E (рис. 2, 3, 4а), третья мутация 671 V/I/L расположена в домене полимеразы в нижней центральной части субдомена ладони (рис. 4), следуя в выравнивании за консервативным мотивом С (рис. 2).

Три субтипоспецифичные мутации существенно отличаются по физико-химическим свойствам амино-

кислот и в пространстве находятся на поверхности с трёх разных сторон белковой глобулы (рис. 4а). Гипотетически подобная локализация замен может влиять либо на образование димерного комплекса белка NS5, который, как предполагают в ряде работ [16, 32], необходим для разрешения стерического парадокса в процессе реакции метилирования новообразованной вирусной РНК, либо на образование репликативного комплекса с другими неструктурными вирусными белками или неизвестными белками хозяина.

Комбинированные мутации

Комбинированные мутации – это три субтипоспецифичных мутации, совпадающих с группоспецифичными, у штаммов дальневосточного субтипа

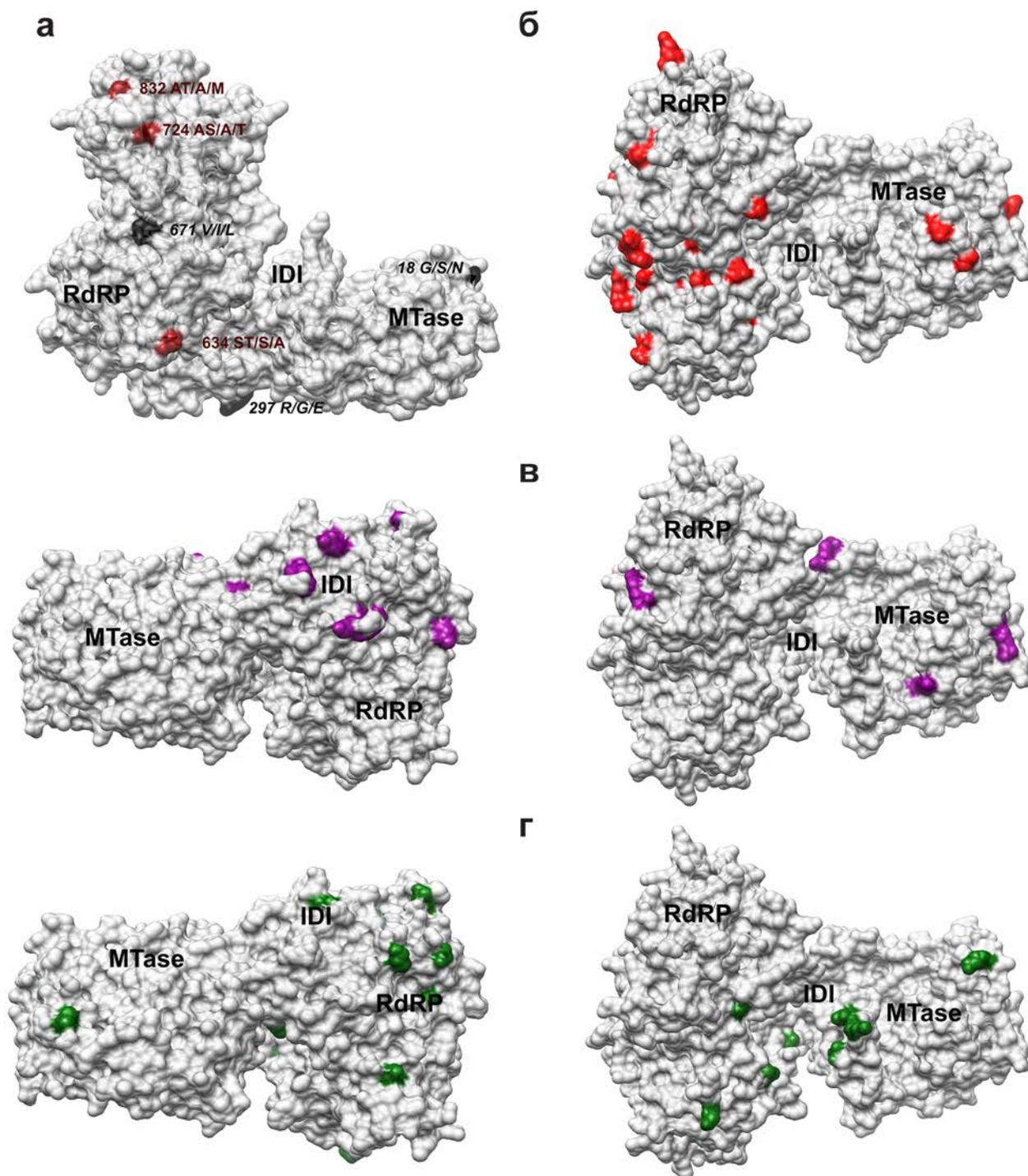


Рис. 4. Расположение в пространстве субтипоспецифичных, комбинированных, сдвоенных и профильных замен в flavирусном белке NS5: серым цветом представлены субтипоспецифичные замены, красным цветом – комбинированные замены (а); алым цветом представлены сдвоенные сибирско-европейские замены (б); фиолетовым цветом выделены профильные замены сибирского субтипа (в); зелёным цветом представлены профильные замены европейского субтипа, серым цветом обозначена поверхность белка NS5 (г). Все изображения построены на основе координат модели белка NS5 штамма Dal'negorsk.

Fig. 4. Subtype-separating, combined, duplicated and subtype-specific mutations in NS5 protein. A) Mutations which separate all three subtypes are shown in gray, combined mutations are shown in red; B) mutations duplicated in both Siberian and European subtypes are shown in scarlet; C) mutations specific to Siberian subtype are shown in violet; D) mutations specific for European subtype are shown in green. The surface of NS5 protein is shown in light gray in all four images. The model of NS5 protein constructed using homology modeling for a sequence of Dal'negorsk strain was used to prepare the images.

634 S-T/S/A, 724 A-S/A/T, 832 A-T/A/M. При этом чёткое разделение наблюдается только для штаммов европейского субтипа, тогда как штаммы сибирского

субтипа по трём описанным позициям совпадают с efd-группой дальневосточного субтипа (рис. 2, 4а). Три этих позиции подробно исследованы в преды-

душей работе авторов [28], основной вывод которой заключается в том, что группоспецифичные замены совпадают с траекторией нормальной моды белка NS5, рассчитанной по результатам молекулярно-динамического эксперимента.

Сдвоенные сибирско-европейские мутации

Сдвоенные по сибирскому и европейскому субтипу мутации представляют собой самый многочисленный набор из 23 позиций и, как правило, локализованы вблизи либо по краям строго консервативных, функционально значимых участков белка (на рис. 2 обозначены красным шрифтом). Мутации в белковой глобуле рассредоточены таким образом, что 5 из них расположены в домене Mtase, 1 – в междоменном регионе, 3 – в субдомене пальца, и 14 мутаций находятся в одной плоскости пространства, образуя скопление в субдомене ладони и нижней части субдомена большого пальца (рис. 4б). Если детально рассмотреть положение в пространстве данного набора замен в белке NS5 (рис. 4б), то оно практически полностью совпадает с траекторией первой нетривиальной нормальной моды для белка NS5 efd-штамма дальневосточного субтипа (штамм Dal'negorsk) [28]. Соответственно, можно высказать предположение о том, что по аналогии с изменением нормальной моды для белка NS5 sfd-штамма (штамм Primorye-270) и, как следствие, с изменением физики белка и относительной подвижности доменов, по тому же принципу может происходить изменение физики белка и подвижности доменов у штаммов сибирского и европейского субтипов. Данная гипотеза хорошо согласуется с концепцией об эволюционном снижении патогенного потенциала штаммов сибирского и европейского субтипов за счёт появления и накопления сдвоенных мутаций в белке NS5.

Профильные мутации Сибирского субтипа

Из 12 профильных мутаций, характерных для сибирского субтипа (рис. 2, 3, 4в) 5 мутаций локализованы в области IDI. Причём 1 мутация находится непосредственно перед строго консервативным участком среди всех крупных представителей флавивирусов, называемым Pivot – точка поворота доменов, 2 мутации расположены в конце области линкера, и 1 мутация – в зоне N-концевого удлинения перед второй субтипоспецифичной мутацией (рис. 3). Остальные 7 мутаций рассредоточены по последовательности белка NS5, таким образом, что 3 из них расположены в домене Mtase, 3 – в субдомене пальцев и 2 – в субдомене большого пальца. Наибольший интерес вызывают мутации в домене метилтрансферазы, локализованные внизу кармана связывания РНК и в правой части кармана связывания молекулы ГТФ (рис. 2, 4в). Второй важной особенностью является то, что основная часть замен сосредоточена с левой стороны структуры белка NS5 в междоменной зоне с примыканием субдомена пальцев и концевых структур домена метилтрансферазы (рис. 4в).

Профильные мутации Европейского субтипа

Из 20 профильных мутаций, характерных для европейского субтипа, 6 мутаций локализованы в домене Mtase, 2 – в зоне IDI, 7 – в субдомене пальцев,

1 – в субдомене ладони, 3 – в субдомене большого пальца (рис. 4г). Особый интерес вызывают 7 мутаций субдомена пальцев, которые лежат в той же плоскости что и 5 профильных мутаций междоменной области сибирского субтипа. Различие заключается в том, что 7 профильных мутаций европейского субтипа расположены ниже междоменной области и сосредоточены в ложбине, образованной бета-складками субдомена пальцев. Эта вогнутая поверхность считается традиционным перспективным местом для эффективного связывания с ингибиторами [40] и, как предполагают в литературе, является поверхностью связывания с доменом геликазы белка NS3 [2].

Часть мутаций образуют кольцо на входе в туннель полимеразы, тогда как часть мутаций локализованы с правой стороны домена полимеразы мутации внизу субдоменов ладони и большого пальца (рис. 4г).

Интересно отметить, что напротив мутаций, образующих скопление в области второго кармана связывания цинка (нижняя часть субдомена ладони и большого пальца), расположено скопление мутаций домена метилтрансферазы и междоменной области (рис. 4г). Расположение в пространстве сдвоенных сибирско-европейских и профильных мутаций не противоречит друг другу, они заполняют одни и те же области белка (рис. 4б, в, г).

В связи с тем, что группоспецифичные мутации штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа детально изучены в предыдущих работах [1, 28], в настоящей работе будет излишним подробно останавливаться на их изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расчёт подвижности остатков для первой нетривиальной моды белка NS5 позволил обозначить три области в структуре белка с наибольшей степенью подвижности: 1) второй карман связывания иона цинка в домене полимеразы; 2) область N-концевого удлинения в междоменной зоне; 3) окружение активного центра домена метилтрансферазы. Для трех этих областей, которые условно можно назвать «опорными узлами», были обнаружены самые высокие значения согласованности движения атомов в белке NS5. Удивительно что и три субтипоспецифичных мутации, обнаруженные в результате выравнивания всех проанализированных полногеномных последовательностей вируса КЭ, точно совпадают с тремя опорными узлами.

В результате исследования обнаружено несколько специфических пулов в первичной и третичной структуре белка NS5, где плотность мутаций значительно выше, чем в среднем по последовательности и структуре белка, причём в найденных пулах накопления наблюдается характерное перекрывание мутаций различных типов.

Удивительно и то, что первые два опорных узла в большей и третий узел в меньшей мере совпадают с пулами накопления всех остальных типов статистически значимых мутаций – это более 30 позиций для сибирского субтипа и более 40 позиций для европейского субтипа.

Столь высокое накопление мутаций в трех опорных узлах, скорее всего, оказывает влияние на меха-

низм перестроения доменов и переключение ферментативных активностей белка и, так как большинство мутаций лежит на поверхности глобулы, возможно, на связывание с другими вирусными белками и сродство к разным клеточным белкам организма.

Так как движение атомов в трёх опорных узлах строго скоординировано, то изменения, вносимые мутациями, могут привести к возникновению нескольких равновероятных и равносуществующих сценариев регуляции функциональной активности полидоменного белка NS5 и, как следствие, к нескольким сценариям репликативного цикла с участием вирусных и хозяйских белков.

Таким образом, можно предположить, что в ходе эволюции у штаммов трёх субтипов вируса КЭ возникли отличные равновероятные механизмы репликации. Однако для подтверждения и более детального понимания физики белка NS5 необходимо провести дополнительные исследования по молекулярному моделированию этого белка штаммов сибирского и европейского субтипов.

Открытым остаётся вопрос о том, существовал ли некий прототипный штамм, которому по большей части присущ набор сдвоенных сибирско-европейских мутаций, или эта группа мутаций возникла наряду с профильными мутациями.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Belikov SI, Kondratov G, Potapova UV, Leonova GN. (2014). The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS ONE*, 9 (4), e94946. doi: 10.1371/journal.pone.0094946
2. Brooks AJ, Johansson M, John AV, Xu Y, Jans DA, Vasudevan SG. (2002). The interdomain region of dengue NS5 protein that binds to the viral helicase NS3 contains independently functional importin beta 1 and importin alpha/beta-recognized nuclear localization signals. *J Biol Chem*, 27 (39), 36399-36806. doi: 10.1074/jbc.M204977200
3. Bruenn J. (2003). A structural and primary sequence comparison of the viral RNA-dependent RNA polymerases. *Nucleic Acids Res*, 31, 1821-1829
4. Bussetta C, Choi KH. (2012). Dengue virus nonstructural protein 5 adopts multiple conformations in solution. *Biochemistry*, 51, 5921-5931. doi: 10.1021/bi300406n
5. Butcher SJ, Grimes JM, Makeyev EV, Bamford DH, Stuart DI. (2001). A mechanism for initiating RNA-dependent RNA polymerization. *Nature*, 410, 235-240. doi: 10.1038/35065653
6. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. (1990). Flavivirus genome organisation, expression and replication. *Ann Rev Microbiol*, 44, 649-688. doi: 10.1146/annurev.mi.44.100190.003245
7. Daep CA, Muñoz-Jordán JL, Eugenin EA. (2014). Flaviviruses, an expanding threat in public health: focus on Dengue, West Nile, and Japanese encephalitis virus. *J Neurovirol*, 20 (6), 539-560. doi: 10.1007/s13365-014-0285-z
8. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. (1999). Sequence analysis and genetic classification of tick-borne

encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol*, 80 (1), 179-264. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179

9. Egloff MP, Benarroch D, Selisko B, Romette JL, Canard B. (2002). An RNA cap (nucleoside-2'-O-)-methyltransferase in the flavivirus RNA polymerase NS5: crystal structure and functional characterization. *EMBO J*, 21, 2757-2768. doi: 10.1093/emboj/21.11.2757

10. Golovljova I, Katargina O, Geller J, Tallo T, Mittgenkov V, Vene S, Nemirov K, Kutsenko A, Kilosanidze G, Vasilenko V, Plyusnin A, Lundkvist Å. (2008). Unique signature amino acid substitution in Baltic tick-borne encephalitis virus (TBEV) strains within the Siberian TBEV subtype. *Int J Med Microbiol*, 298, 108-120. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.12.004

11. Guindon S, Gascuel O. (2003). A simple, fast, and accurate algorithm to estimate large phylogenies by maximum likelihood. *Syst Biol*, 52, 696-704

12. Jääskeläinen AE, Sironen T, Murueva G. (2010). Tick-borne encephalitis virus in ticks in Finland, Russian Karelia and Buryatia. *J Gen Virol*, 91, 2706-2712. doi: 10.1099/vir.0.023663-0

13. Jääskeläinen AE, Tikkakoski T, Uzcátegui NY, Alekseev AN, Vaheri A, Vapalahti O. (2006). Siberian subtype tickborne encephalitis virus, Finland. *Emerg Infect Dis*, 12 (10), 1568-1571. doi: 10.3201/eid1210.060320

14. Katoh K, Standley DM. (2013). MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Mol Biol Evol*, 30, 772-852. doi: 10.1093/molbev/mst010

15. Klema VJ, Padmanabhan R, Choi KH. (2015). Flaviviral replication complex: coordination between RNA synthesis and 5'-RNA capping. *Viruses*, 7, 4640-4656. doi: 10.3390/v7082837

16. Klema VJ, Ye M, Hindupur A, Teramoto T, Gottipati K, Padmanabhan R, Choi KH. (2016). Dengue virus nonstructural protein 5 (N) assembles into a dimer with a unique methyltransferase and polymerase interface. *PLoS Pathog*, 12, e1005451. doi: 10.1371/journal.ppat.1005451

17. Kohlstaedt LA, Wang J, Friedman JM, Rice PA, Steitz TA. (1992). Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. *Science*, 256, 1783-1790. doi: 10.1126/science.1377403

18. Koonin EV. (1993). Computer-assisted identification of a putative methyltransferase domain in NS5 protein of flaviviruses and lambda 2 protein of reovirus. *J Gen Virol*, 74, 733-740. doi: 10.1099/0022-1317-74-4-733

19. Kulakova NV, Andaev EI, Belikov SI. (2012). Tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia: complete genome characteristics. *Arch Virol*, 157 (11), 2253-2258. doi: 10.1007/s00705-012-1412-x

20. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG, Takashima I. (2013). Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. *Virology*, 15 (1), 89-98. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.029

21. Lesburg CA, Cable MB, Ferrari E, Hong Z, Mannarino AF, Weber PC. (1999). Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from hepatitis C virus reveals a fully encircled active site. *Nat Struct Biol*, 6, 937-943. doi: 10.1038/13305

22. Lindquist L, Vapalahti O. (2008). Tick-borne encephalitis. *Lancet*, 371, 1861-1871. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4
23. Lu G, Gong P. (2017). A structural view of the RNA-dependent RNA polymerases from the Flavivirus genus. *Virus Res*, 234, 34-43. doi: 10.1016/j.virusres.2017.01.020
24. Lu G, Gong P. (2013). Crystal structure of the full-length Japanese encephalitis virus NS5 reveals a conserved methyltransferase-polymerase interface. *PLoS Pathogens*, 9 (8), e1003549. doi: 10.1371/journal.ppat.1003549
25. Malet H, Egloff MP, Selisko B, Butcher RE, Wright PJ, Roberts M, Gruez A, Sulzenbacher G, Vonrhein C, Bricogne G, Mackenzie JM, Khromykh AA, Davidson AD, Canard B. (2007). Crystal structure of the RNA polymerase domain of the West Nile virus non-structural protein 5. *J Biol Chem*, 282, 10678-10689. doi: 10.1074/jbc.M607273200
26. Mastrangelo E, Bollati M, Milani M, Selisko B, Peyrane F, Canard B, Grard G, de Lamballerie X, Bolognesi M. (2007). Structural bases for substrate recognition and activity in Meaban virus nucleoside-2'-O-methyltransferase. *Protein Sci*, 16, 1133-1145. doi: 10.1110/ps.072758107
27. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE. (2004). UCSF Chimera – a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem*, 25, 1605-1612. doi: 10.1002/jcc.20084
28. Potapova U, Feranchuk S, Leonova G, Belikov S. (2018). The rearrangement of motif F in the flavivirus RNA-directed RNA polymerase. *Int J Biol Macromol*, 108, 990-998. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.11.009
29. Potapova UV, Feranchuk SI, Potapov VV, Kulakova NV, Kondratov IG, Leonova GN, Belikov SI. (2012). NS2B/NS3 protease: allosteric effect of mutations associated with the pathogenicity of tick-borne encephalitis virus. *J Biomol Struct Dyn*, 30, 638-651. doi: 10.1080/07391102.2012.689697
30. Ray D, Shah A, Tilgner M, Guo Y, Zhao Y, Dong H, Deas TS, Zhou Y, Li H, Shi PY. (2006). West Nile virus 5'-cap structure is formed by sequential guanine N-7 and ribose 2'-O methylations by nonstructural protein 5. *J Virol*, 80, 8362-8370. doi: 10.1128/JVI.00814-06
31. Sholders AJ, Peersen OB. (2014). Distinct conformations of a putative translocation element in poliovirus polymerase. *J Mol Biol*, 426, 1407-1419. doi: 10.1016/j.jmb.2013.12.031
32. Tay MYF, Smith K, Ng IHW, Chan KW, Zhao Y, Ooi EE, Lescar J, Luo D, Jans DA, Forwood JK, Vasudevan SG. (2016). The C-terminal 18 amino acid region of dengue virus NS5 regulates its subcellular localization and contains a conserved arginine residue essential for infectious virus production. *PLoS Pathogens*, 12 (9), e1005886. doi: 10.1371/journal.ppat.1005886
33. Teramoto T, Balasubramanian A, Choi KH, Padmanabhan R. (2017). Serotype-specific interactions among functional domains of dengue virus 2 nonstructural proteins (NS) 5 and NS3 are crucial for viral RNA replication. *J Biol Chem*, 292, 9465-9479. doi: 10.1074/jbc.M117.775643
34. Thiel HJ, Collett MS, Gould EA, Heinz FX, Houghton M, Meyers G. (2005). Family Flaviviridae. *Virus Taxonomy: Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego, 981-998
35. Upadhyay AK, Cyr M, Longenecker K, Tripathi R, Sun C, Kempf DJ. (2017). Crystal structure of full-length Zika virus NS5 protein reveals a conformation similar to Japanese encephalitis virus NS5. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Commun*, 73, 116-122. doi: 10.1107/S2053230X17001601
36. Wang Q, Weng L, Tian X, Counor D, Sun J, Mao Y, Deubel V, Okada H, Toyoda T. (2012). Effect of the methyltransferase domain of Japanese encephalitis virus NS5 on the polymerase activity. *Biochim Biophys Acta*, 1819, 411-418. doi: 10.1016/j.bbagr.2012.01.003
37. Wu J, Liu W, Gong P. (2015). A Structural Overview of RNA-Dependent RNA Polymerases from the Flaviviridae Family. *Int J Mol Sci*, 16, 12943-12957. doi: 10.3390/ijms160612943
38. Yap TL, Xu T, Chen YL, Malet H, Egloff MP, Canard B, Vasudevan SG, Lescar J. (2007). Crystal structure of the dengue virus RNA-dependent RNA polymerase catalytic domain at 1.85-angstrom resolution. *J Virol*, 81, 4753-4765. doi: 10.1128/JVI.02283-06
39. Zhao Y, Soh TS, Zheng J, Chan KW, Phoo WW, Lee CC, Tay MY, Swaminathan K, Cornvik TC, Lim SP, Shi PY, Lescar J, Vasudevan SG, Luo D. (2015). A crystal structure of the dengue virus ns5 protein reveals a novel inter-domain interface essential for protein flexibility and virus replication. *PLoS Pathog*, 11, e04682. doi: 10.1371/journal.ppat.1004682
40. Zhou G, Chen YL, Dong H, Lim CC, Yap LJ, Yau YH, Yau YH, Shochat SG, Lescar J, Shi PY. (2011). Functional analysis of two cavities in flavivirus NS5 polymerase. *J Biol Chem*, 286, 14362-14434. doi: 10.1074/jbc.M110.214189

Сведения об авторах

Потапова Ульяна Валерьевна – главный специалист, ФГБУН Лимнологический институт СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3; e-mail: shuana1983@yandex.ru)

Феранчук Сергей Ильич – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН Лимнологический институт СО РАН; научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет» (664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 83; e-mail: feranchuk@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0002-2774-4179>

Леорова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией природно-очаговых трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1; e-mail: galinaleon@primorye.mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-6387-1127>

Беликов Сергей Иванович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией аналитической биологической химии, ФГБУН Лимнологический институт СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3; e-mail: belikov@lin.irk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7206-8299>

Information about the authors

Ulyana V. Potapova – Chief Specialist, Limnological Institute SB RAS (664033, Irkutsk, ul. Ulan-Batorskaya, 3; e-mail: shuana1983@yandex.ru

Sergey I. Feranchuk – Cand. Sc. (Phys.-Math.), Senior Research Officer, Limnological Institute SB RAS; Research Officer, Irkutsk National Research Technical University (664074, Irkutsk, ul. Lermontova, 83; e-mail: feranchuk@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0002-2774-4179>

Galina N. Leonova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Flavivirus Infections, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (690087, Vladivostok, Selskaya ul., 1; e-mail galinaleon41@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0001-6387-1127>

Sergei I. Belikov – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Analytical Bioorganic Chemistry, Limnological Institute SB RAS (664033, Irkutsk, ul. Ulan-Batorskaya, 3; e-mail sergeibelikov47@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0001-7206-8299>

МОРФОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.6

УДК 602.42-7:576.3:615.076

Трухан И.С., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Шурыгина И.А.

Оценка потенциальной цитотоксичности в рамках прижизненного наблюдения на Biostation CT

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Резюме

В последние десятилетия большую актуальность для медицинских и фармацевтических исследований приобретают методы, основанные на клеточных технологиях. В данной работе было рассмотрено применение BioStation CT для непрерывного прижизненного наблюдения за культурой клеток асцитной карциномы Эрлиха в условиях воздействия разными концентрациями двух активных веществ (от 1,25 до 20 мг/л). В результате мониторинга состояния клеток карциномы в течение 4,5 суток было показано, что вещество № 2 не оказывает влияние на жизнеспособность клеток, тогда как вещество № 1 вызывает их гибель. При этом воздействие данного активного вещества имеет дозозависимый характер. Фотодокументирование с интервалом в 2 часа позволило проследить различия в скорости разрушения клеток (интенсивная утрата целостности в первые сутки с дальнейшей стабилизацией числа живых клеток или постепенной дезинтеграцией клеток на протяжении всего эксперимента), а также различия во времени достижения 50 %-й гибели. Таким образом, в процессе исследования было продемонстрировано, что BioStation CT является перспективным оборудованием для токсикологических исследований и значительно расширяет возможности детектирования процессов, происходящих с живыми клетками, за достаточно протяжённый период времени. Благодаря тому, что данный прибор совмещает свойства CO₂-инкубатора и микроскопа, что полностью исключает контаминирующее стрессовое влияние изменений условий окружающей среды во время экспозиции с тестируемым веществом, а также предоставляет возможность проводить фотодокументирование клеточной культуры в фазовом контрасте или с флуоресцентным окрашиванием в автоматическом режиме, BioStation CT делает возможным непрерывное, не ограниченное по срокам наблюдение с последующим анализом особенностей поведения клеток на всем протяжении эксперимента, что принципиально отличается от систем, допускающих только фиксирование конечного результата долгосрочного воздействия активным веществом.

Ключевые слова: цитотоксичность, CO₂-инкубатор BioStation CT, клетки карциномы Эрлиха

Для цитирования: Трухан И.С., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Шурыгина И.А. Оценка потенциальной цитотоксичности в рамках прижизненного наблюдения на Biostation CT. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 48-53, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.6.

Assessment of Potential Cytotoxicity During Vital Observation at the BioStation CT

Trukhan I.S., Dremina N.N., Lozovskaya E.A., Shurygina I.A.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Abstract

In recent decades, the methods based on the cell technologies have become more relevant for medical and pharmaceutical research. In this paper, we considered the BioStation CT using for continuous in vivo observation of Ehrlich ascitic carcinoma cell culture under the influence of two active substances in different concentrations (from 1.25 to 20 mg/l). As a result of the carcinoma cells condition monitoring for 4.5 days it was shown that substance No 2 does not affect the cell viability while substance No 1 causes the carcinoma cell death, and this active substance effect is dose-dependent. Photodocumentation at two-hour intervals allowed us to research differences in the rate of cell destruction (intensive disintegration in the first day with further stabilization of the living cells number or gradual cell death throughout the experiment), as well as differences in the time of 50 % mortality reaching. Thus in the study it was demonstrated that due to the fact that the BioStation CT combines the properties of a CO₂-incubator and a microscope this device is promising for toxicological studies and significantly expands the detection possibilities of processes occurring with living cells for a sufficiently long time period making possible further analysis of the cell behavior characteristics throughout the experiment, and that is fundamentally different from the systems allowing only the final result fixation of long-term active substance exposure.

Key words: cytotoxicity, CO₂-incubator BioStation CT, Ehrlich carcinoma cells

For citation: Trukhan I.S., Dremina N.N., Lozovskaya E.A., Shurygina I.A. Assessment of potential cytotoxicity during vital observation at the BioStation CT. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 48-53, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.6.

ВВЕДЕНИЕ

Исторически традиционным подходом в медицине и фармакологии является использование мелких быстро размножающихся животных в качестве модельных объектов. Особенно широко они применяются при токсикологических исследованиях для выявления потенциально опасных для здоровья человека соединений, а также для изучения характера воздействия исследуемого вещества на живой организм, оценки возможных рисков и установления критической дозы. Однако в последние десятилетия более актуальными становятся исследования, основанные на клеточных технологиях [1, 2, 3, 4]. Работа с клеточной культурой, по сравнению с использованием животных, имеет ряд очевидных преимуществ, таких как отсутствие затрат на содержание животных, уменьшение длительности эксперимента, непосредственное наблюдение цитологического воздействия, возможность исследования механизмов, опосредующих токсический эффект тестируемого вещества, на клеточном уровне [5, 6, 7], а также возможность использования культур клеток человека, что позволяет нивелировать межвидовые различия на молекулярно-генетическом и рецепторно-сигнальном уровнях [5, 6, 8].

Сейчас успехи в сфере исследования клеточных культур привели к разработке инкубаторов для поддержания жизнеспособности клеток, способных обеспечивать не только температуру, близкую к температуре тела (37 °C), но и высокую влажность (80–90 %) и содержание CO₂ (5 %) [2, 4]. Одной из последних разработок компании Nikon является BioStation CT, совмещающая в себе свойства CO₂-инкубатора и микроскопа. Данная станция делает возможным наблюдение за инкубируемой культурой клеток в автоматическом режиме без необходимости извлекать данную культуру из надлежащей среды и подвергать клетки дополнительному стрессу. В связи с этим данный инкубатор может быть применён для исследования цитотоксичности природных и вновь синтезированных соединений по отношению к клеточным культурам различного происхождения в течение всего времени воздействия вещества на клетки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность использования BioStation CT для определения потенциальной цитотоксичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на первичной культуре клеток асцитной карциномы Эрлиха, полученных из перепрививаемой культуры, поддерживаемой в белых лабораторных мышках. Культура данного перепрививаемого штамма приобретена в питомнике ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (посёлок Кольцово, Новосибирская область, Россия), ветеринарный сертификат 254 № 0336050 от 28.07.2010 г. Забор асцитной жидкости осуществлялся на log-фазе размножения штамма асцитной карциномы Эрлиха.

Полученную клеточную суспензию разводили в 500 раз питательной средой DMEM, дополненной 50 мкг/мл антибиотика гентамицина, после чего культивировали в течение 7 суток в 24-луночных планшетах при температуре 37 °C, влажности 80 %, содержании CO₂ 5 %, используя CO₂-инкубатор BioStation CT (Nikon). Через 7 дней культивирования опухолевых клеток в соответствующие лунки были добавлены тестируемые вещества в разных концентрациях (потенциально токсичное вещество № 1, потенциально индифферентное вещество № 2); в контрольные лунки вносили равное количество среды DMEM. Цитотоксичность исследуемых веществ определяли морфологически по нарушению целостности клеточной мембраны и выходу клеточного содержимого в среду, используя программный продукт Nis-Elements AR 4.1. Степень токсичности разных концентраций тестируемых веществ для карциномных клеток сравнивали, используя показатель ЛД50. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью лицензионного пакета прикладных программ Statistica 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных особенностей CO₂-инкубатора BioStation CT, используемого в данной работе, является возможность проводить наблюдения за культивируемыми клетками в условиях температуры, влажности и содержания углекислого газа, необходимых для поддержания жизнеспособности клеток, что полностью исключает контаминирующее стрессовое влияние изменений условий окружающей среды во время экспозиции с тестируемым веществом. Другая не менее важная особенность данного CO₂-инкубатора определяется возможностью проводить фотодокументирование клеточной культуры в фазовом контрасте или с флуоресцентным окрашиванием в автоматическом режиме, благодаря чему наблюдение можно производить непрерывно в течение нескольких суток с временными интервалами, устанавливаемыми самим исследователем. В данном случае фотодокументирование состояния клеток асцитной карциномы Эрлиха проводилось каждые 2 часа в пяти точках каждой лунки в течение 102 часов.

Выбранный временной интервал позволил проследить скорость гибели клеток, а также оценить характер изменения их численности при воздействии разных концентраций (от 1,25 до 20 мг/л) тестируемых соединений (рис. 1, 2).

В результате проведённого исследования выявлено, что инкубирование с разными концентрациями вещества № 2 (1,25 мг/л; 2,5 мг/л; 5 мг/л; 10 мг/л; 20 мг/л) не оказало никакого заметного влияния на клетки карциномы Эрлиха (рис. 3, 4), что полностью соответствовало контрольной группе образцов. За время воздействия веществом № 2 количество документированных клеток не изменялось, их целостность не нарушалась, не было обнаружено заметных повреждений (рис. 3, 4).

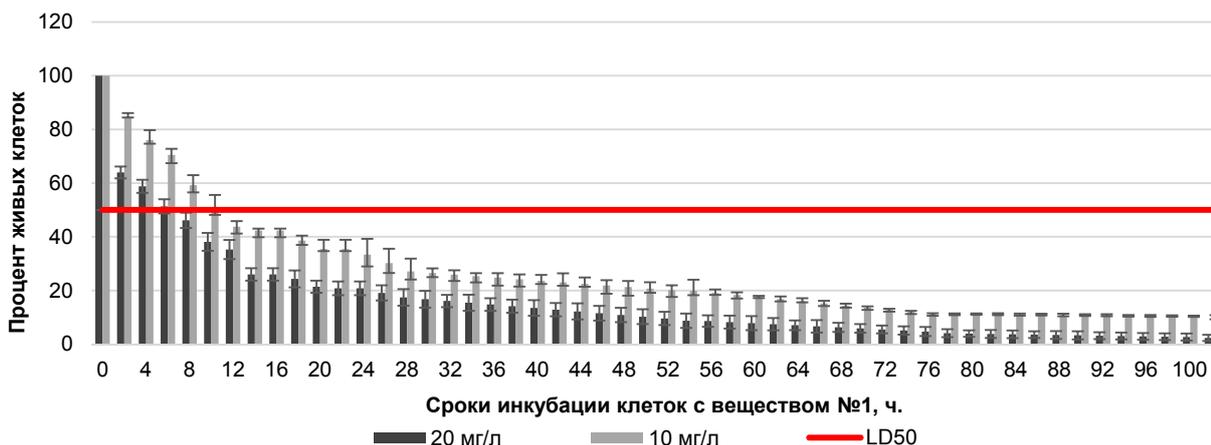


Рис. 1. Цитотоксическое действие разных концентраций вещества № 1 (20 мг/л; 10 мг/л) на культивируемые клетки карциномы Эрлиха. Приведены медианы, 1-е и 3-и квартили серии повторов. Данные представлены в процентном отношении к изначальному количеству живых клеток.

Fig. 1. Cytotoxic effect of substance N 1 in different concentrations (20 mg/l, 10 mg/l) on cultivated Ehrlich carcinoma cells: median values, first and third quartiles; % to the initial number of living cells.

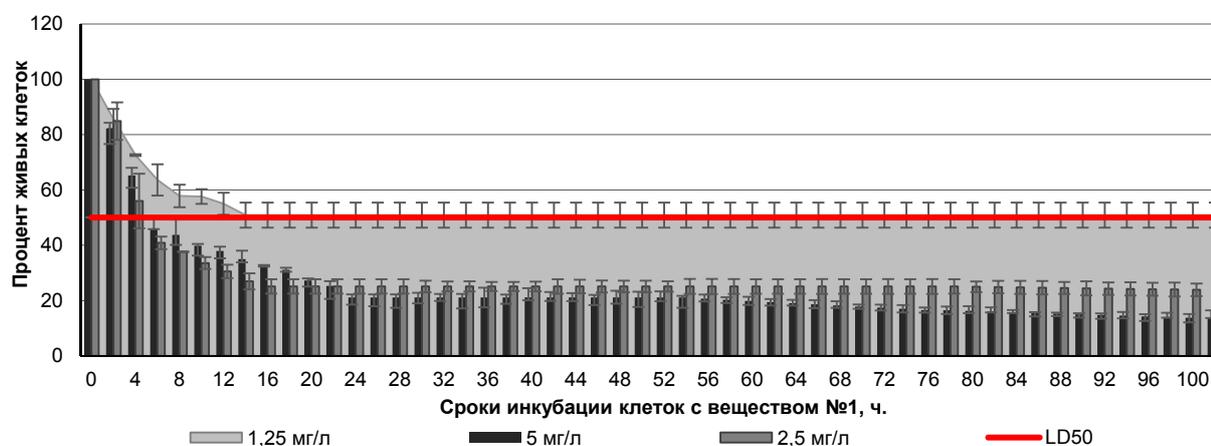


Рис. 2. Цитотоксическое действие разных концентраций вещества № 1 (5 мг/л; 2,5 мг/л; 1,25 мг/л) на культивируемые клетки карциномы Эрлиха. Приведены медианы, 1-е и 3-и квартили серии повторов. Данные представлены в процентном отношении к изначальному количеству живых клеток.

Fig. 2. Cytotoxic effect of substance N 1 in different concentrations (5 mg/l, 2.5 mg/l, 1.25 mg/l) on cultivated Ehrlich carcinoma cells: median values, first and third quartiles; % to the initial number of living cells.

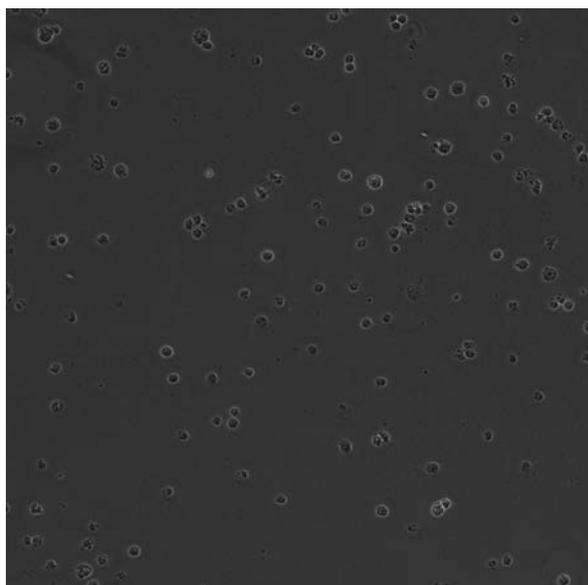


Рис. 3. Культура карциномных клеток через 2 часа после воздействия веществом № 2.

Fig. 3. Carcinoma cells in 2 hours after incubation with substance N 2.

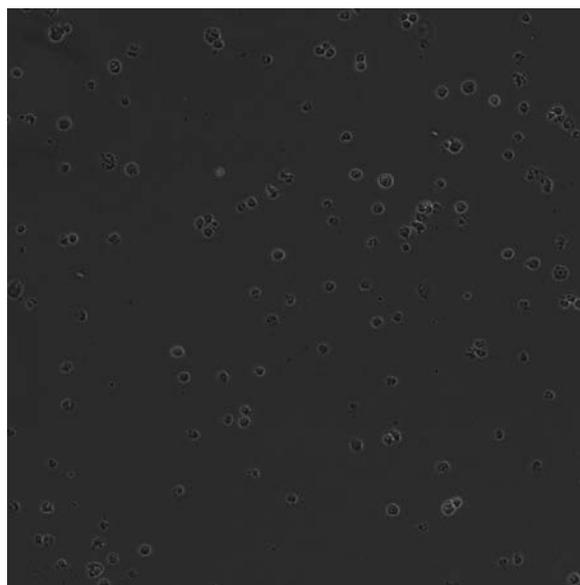


Рис. 4. Культура карциномных клеток через 102 часа после инкубации с веществом № 2.

Fig. 4. Carcinoma cells in 102 hours after incubation with substance N 2.

Однако в лунках, в которых клетки инкубировались с веществом № 1, наблюдались существенные изменения, которые носили дозозависимый характер. Карциномные клетки, подвергшиеся воздействию вещества № 1 в концентрации 20 мг/л, в первые сутки активно разрушались, утрачивая целостность клеточной мембраны с последующим выходом цитоплазматического содержимого в среду. Уже через 6 часов инкубации количество погибших клеток достигало ЛД50. Кроме того, в среде прогрессивно увеличивалось количество клеточного дебриса, что в свою очередь также указывало на активный распад карциномных клеток. В последующие сутки скорость гибели снижалась, но, тем не менее, к концу эксперимента наблюдались лишь единичные клетки, не утратившие структурную целостность (рис. 5, 6, 7, 8).

При анализе фотодокументации было отмечено, что гибель клеток карциномы Эрлиха в процессе инкубации с веществом № 1 в концентрациях 20 мг/л и 10 мг/л обладала следующими особенностями: клетки активно гибли в 1-е сутки воздействия активным веществом, тогда как на 2-е сутки и далее снижение их числа носило постепенный характер (рис. 1, 5, 6, 7, 8). В то же время при воздействии вещества № 1 в концентрациях 5 мг/л и 2,5 мг/л клеточная гибель была более выражена в первые часы и достигала 50 % раньше, чем при воздействии более высоких концентраций. При этом к концу 1-х суток количество клеток достигало стационарного состояния или лишь незначительно снижалось на 3-и сутки (рис. 2, 9, 10).

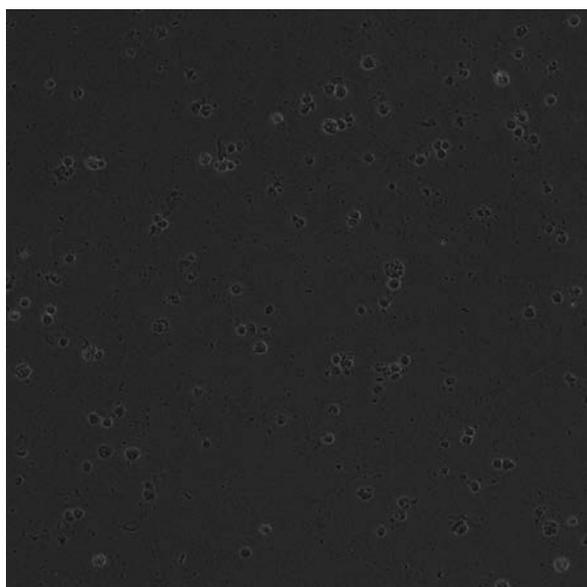


Рис. 5. Культура карциномных клеток через 2 часа после воздействия 20 мг/л вещества № 1.

Fig. 5. Carcinoma cells in 2 hours after incubation with 20 mg/l substance N 1.

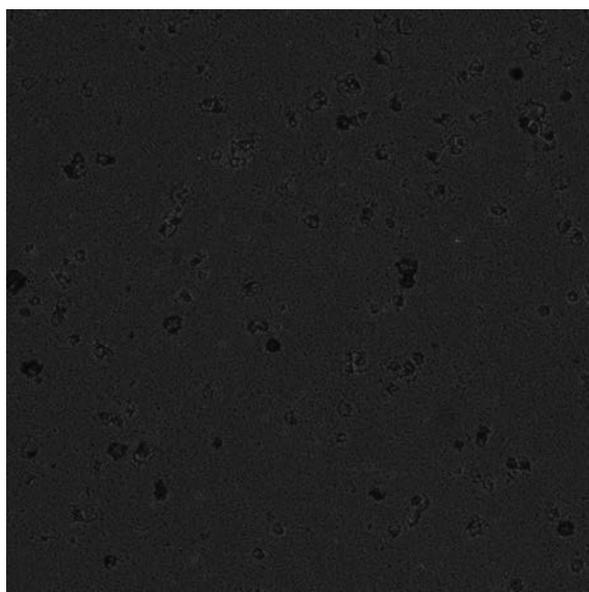


Рис. 7. Культура карциномных клеток через 78 часов воздействия 20 мг/л вещества № 1.

Fig. 7. Carcinoma cells in 78 hours after incubation with 20 mg/l substance N 1.



Рис. 6. Культура карциномных клеток через 28 часов воздействия 20 мг/л вещества № 1.

Fig. 6. Carcinoma cells in 28 hours after incubation with 20 mg/l substance N 1.

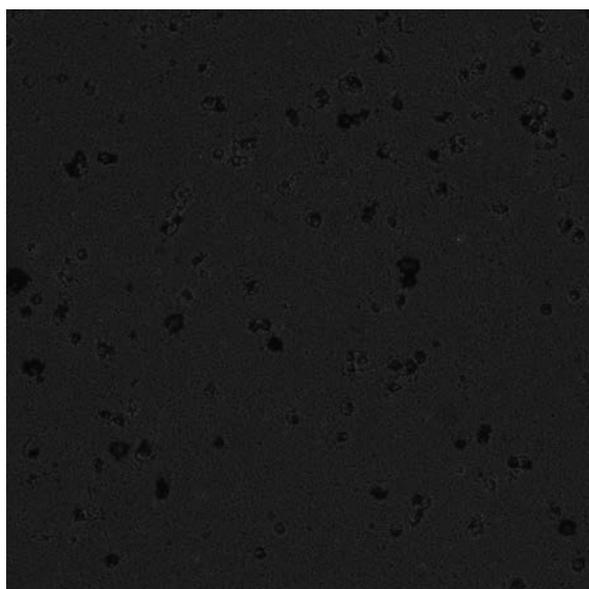


Рис. 8. Культура карциномных клеток через 102 часа воздействия 20 мг/л вещества № 1.

Fig. 8. Carcinoma cells in 102 hours after incubation with 20 mg/l substance N 1.

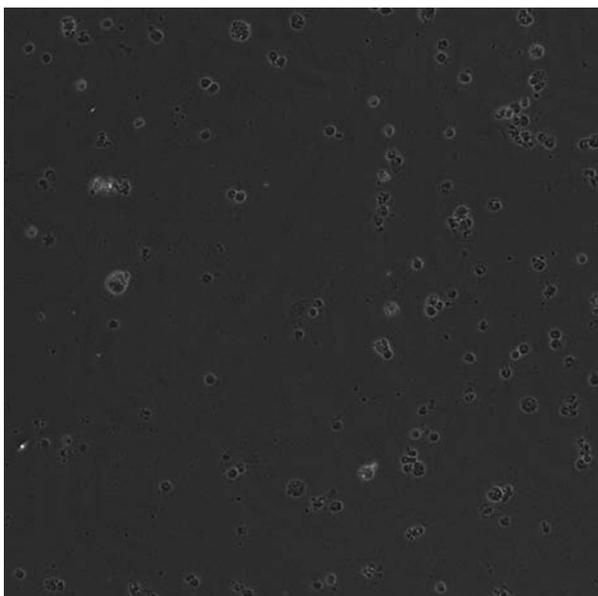


Рис. 9. Культура карциномных клеток через 2 часа воздействия 5 мг/л вещества № 1.

Fig. 9. Carcinoma cells in 2 hours after incubation with 5 mg/l substance N 1.

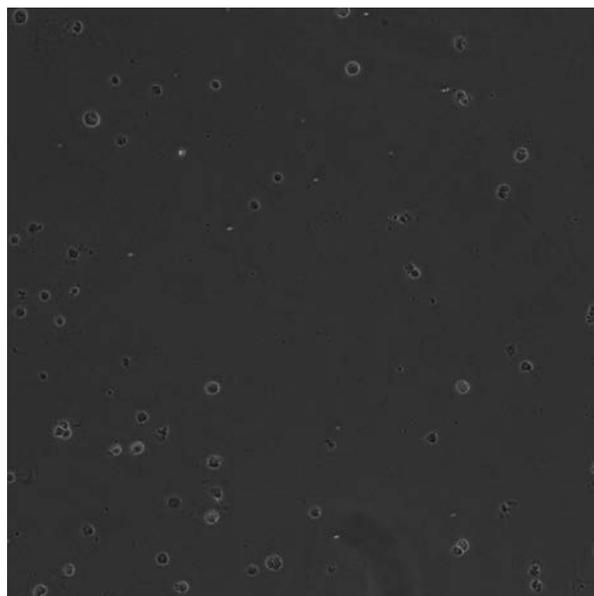


Рис. 11. Культура карциномных клеток через 2 часа воздействия 1,25 мг/л вещества № 1.

Fig. 11. Carcinoma cells in 2 hours after incubation with 1.25 mg/l substance N 1.

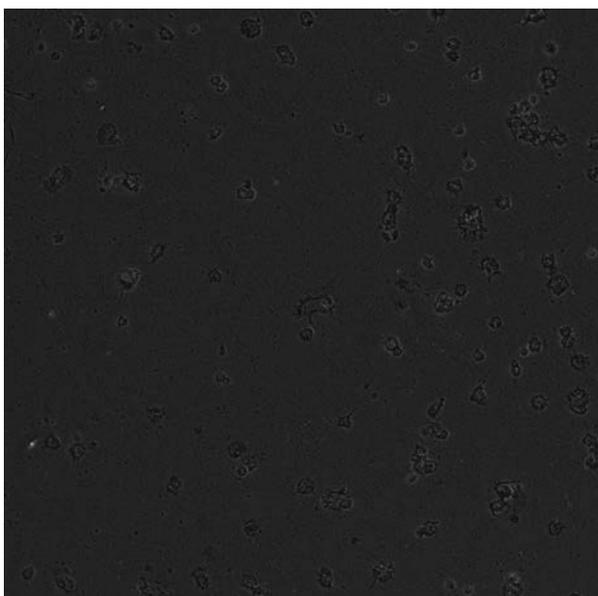


Рис. 10. Культура карциномных клеток через 102 часа воздействия 5 мг/л вещества № 1.

Fig. 10. Carcinoma cells in 102 hours after incubation with 5 mg/l substance N 1.

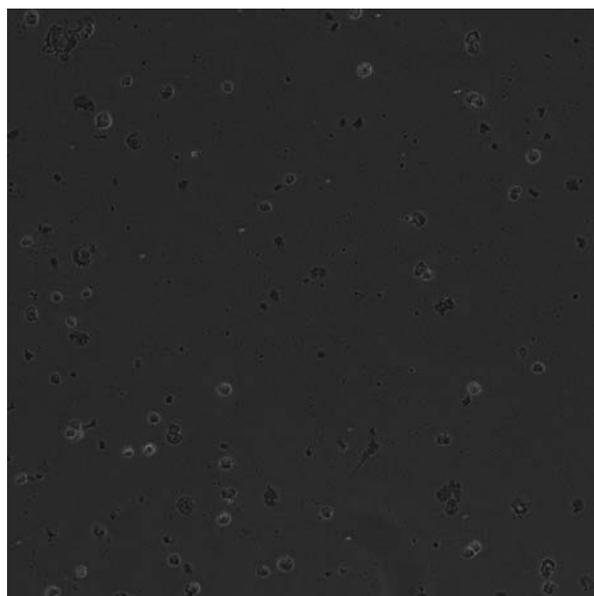


Рис. 12. Культура карциномных клеток через 102 часа воздействия 1,25 мг/л вещества № 1.

Fig. 12. Carcinoma cells in 102 hours after incubation with 1.25 mg/l substance.

При инкубации клеток с низкой концентрацией вещества № 1 (1,25 мг/л) воздействие тестируемого вещества было минимальным: гибель карциномных клеток отмечалась только в 1-е сутки, после чего их количество стабилизировалось и до окончания эксперимента не достигало 50%-й смертности (рис. 2, 11, 12).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании была рассмотрена возможность применения CO₂-инкубатора BioStation CT для непрерывного прижизненного наблюдения за культурой клеток асцитной карциномы Эрлиха во время инкубации с двумя тестируемыми соединениями. Было показано, что данное оборудование является перспективным для токсикологических исследований и значительно расширяет возможности детектирования процессов, происходящих

с живыми клетками за достаточно протяжённый период времени. Также используемый инкубатор позволяет отмечать особенности поведения клеток (изменения скорости гибели, время достижения ЛД50) на всём протяжении эксперимента, в отличие от систем, допускающих только фиксирование конечного результата долгосрочного воздействия активным веществом.

Исследование проведено с применением оборудования ЦКП «Диагностические изображения в хирургии».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Das V, Bruzzese F, Konecny P, Iannell F, Budillon A, Hajduch M. (2015). Pathophysiologically relevant in vitro tumor models for drug screening. *Drug Discov Today*, 20 (7), 848-855. doi: 10.1016/j.drudis.2015.04.004
2. Eisenbrand G, Pool-Zobel B, Baker V, Balls M, Blaauboer BJ, Boobis A, Carere A, Kevekordes S, Lhuguenot J-C, Pieters R, Kleiner J. (2002). Methods of in vitro toxicology. *Food Chem Toxicol*, (40), 193-236.
3. Ekwall B, Silano V, Paganuzzi-Stammati A, Zucco F. (1990). Toxicity tests with mammalian cell cultures. *Short-term Toxicity Tests for Non-genotoxic Effects*, 75-98.

4. Eskes C, Boström A-C, Bowe G, Coecke S, Hartung T, Hendriks G, Pamies D, Piton A, Rovida C. (2017). Good cell culture practices & in vitro toxicology. *Toxicol in Vitro*, (45), 272-277. doi: 10.1016/j.tiv.2017.04.022

5. Jennings P. (2015). The future of in vitro toxicology. *Toxicol in Vitro*, 29 (6), 1217-1221. doi: 10.1016/j.tiv.2014.08.011

6. Krewski D, Acosta Jr D, Andersen M, Anderson H, Bailar III JC, Boekelheide K, Brent R, Charnley G, Cheung VG, Green Jr S, Kelsey KT, Kerkvliet NI, Li AA, McCray L, Meyer O, Patterson RD, Pennie W, Scala RA, Solomon GM, Stephens M, Yager J, Zeise L. (2010). Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, (13), 51-138. doi: 10.1080/10937404.2010.483176

7. Roggen EL. (2011). In vitro toxicity testing in the twenty-first century. *Front Pharmacol* (2), 1-3. doi: 10.3389/fphar.2011.00003

8. Shurygina IA, Shurygin MG, Dmitrieva LA, Fadeeva TV, Ganenko TV, Tantsyrev AP, Sapozhnikov AN, Sukhov BG, Trofimov BA. (2015). Bacterio- and lymphocytotoxicity of silver nanocomposite with sulfated arabinogalactan. *Russian Chemical Bulletin*, 64 (7), 1629-1632.

Сведения об авторах

Трухан Ирина Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины научно-лабораторного отдела, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 53-98-34; e-mail: PREDEL4@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-0270-404X>

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины научно-лабораторного отдела, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 53-98-34; e-mail: drema76@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Лозовская Евгения Александровна – кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: molodegny31@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3851-128X>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-69; e-mail: irinashurygina@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Information about the authors

Irina S. Trukhan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technology and Regenerative Medicine of Research Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 53-98-34; e-mail: PREDEL4@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-0270-404X>

Nataliya N. Dremina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technology and Regenerative Medicine of Research Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 53-98-34; e-mail: drema76@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Evgeniya A. Lozovskaya – Cand. Sc. (Vet.), Senior Research Officer at the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1)  <http://orcid.org/0000-0003-3851-128X>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-69; e-mail: irinashurygina@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.7

УДК 616.711.1-018.3-002-073.788:615.814.1

Верхозина Т.К.^{1, 2}, Ипполитова Е.Г.¹, Скляренко О.В.¹, Кошкарева З.В.¹

Иглорефлексотерапия в комплексном лечении шейных болевых синдромов

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Резюме

С целью оценки эффективности разработанной методики иглорефлексотерапии в комплексе консервативного лечения болевого синдрома у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника в нейрохирургическом отделении ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» под наблюдением находились 58 пациентов, 38 из которых были пролечены с применением иглоукалывания. Результаты лечения оценивались по результатам тестирования по шкале ВАШ и по показателям стимуляционной электронейромиографии. Пациентам проведено 9–10 сеансов корпорального и аурикулярного иглоукалывания. Иглоукалывание проводилось по 1-му или 2-му варианту тормозного действия. При подборе точек использовали локально-сегментарный принцип, проводили воздействие на симметричные точки общего действия, на местные болевые точки А-ши, на «ближние» и «дальние» от зоны боли точки, на стандартные точки меридианов успокаивающего действия (сочувственные, седативные и противоположные (точки-щели)). При выраженном болевом и мышечно-тоническом синдромах начинали лечение с воздействия на аурикулярные точки: на AP37 точку шейного отдела позвоночника и AP55 точку шэнь-мэнь. Другими аурикулярными точками (AT55, AT13, AT22, AT51, AT34) «усиливали» корпоральную рефлексотерапию.

При сравнении результатов тестирования по шкале ВАШ до и после проведенного лечения все пациенты отметили уменьшение интенсивности боли, причём у 16 из них боли перешли в разряд лёгких. Положительная динамика подтверждена данными электронейромиографических исследований: увеличением амплитуды М-ответа и снижением латентности, изменением характеристик F-волны. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности иглорефлексотерапии при лечении болевого и мышечно-тонического синдромов у больных остеохондрозом позвоночника.

Ключевые слова: остеохондроз, рефлексотерапия, электронейромиография

Для цитирования: Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Скляренко О.В., Кошкарева З.В. Иглорефлексотерапия в комплексном лечении шейных болевых синдромов. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 54-58, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.7.

Acupuncture in Complex Treatment of Cervical Pain Syndromes

Verkhovina T.K.^{1, 2}, Ippolitova E.G.¹, Sklyarenko O.V.¹, Koshkareva Z.V.¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Abstract

To evaluate the effectiveness of the developed method of acupuncture in the complex of conservative treatment of pain in patients with osteochondrosis of the cervical spine in the neurosurgical Department of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 58 patients were under observation, 38 of whom were treated with acupuncture. The results of treatment were evaluated by the applying VAS testing and conducting stimulation electroneuromyography. The patients had 9–10 sessions of corporal and auricular acupuncture. Acupuncture was carried out according to 1st or 2nd variants of inhibitory action. When selecting points, the locally segmental principle was used, and the effect was carried out on symmetric points of general action (P7, GI4, GI 11, E36, RP6, VB34), on local pain ah shi points, in “near” and “far” points from the pain zone; on standard points of meridians of calming action: sympathetic, sedative and analgesic (points-cracks). Specific pain points were used: in pain in the area of the shoulder girdle – R5, E37, R4: in the rear surface of the chest and region of the scapula – T26, V43, V11; in neuralgia – V60, TR5, VB41. Corporal reflexology “enhance” auricular, we used impact on AT55, AT13, AT22, AT51, AT34. In cases of severe pain and musculo-tonic syndromes, treatment was initiated with effects on auricular points: AP37 point of the cervical spine and AP55 point Shen Men. When comparing the results of VAS testing before and after the treatment, in all patients we noted a decrease in the intensity of pain, and 16 of patients went into the category of “mild cases”. The positive dynamics is

confirmed by the data of electroneuromyographic studies: an increase in the amplitude of the M-response and a decrease in latency, a change in the characteristics of the F-wave. The obtained data indicate the high efficiency of acupuncture in the treatment of pain and muscle-tonic syndromes in patients with spinal osteochondrosis.

Key words: osteochondrosis, reflexotherapy, electroneuromyography

For citation: Verkhovina T.K., Ippolitova E.G., Sklyarenko O.V., Koshkareva Z.V. Acupuncture in complex treatment of cervical pain syndromes. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 54-58, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.7.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лечение шейных болевых синдромов является одной из серьёзных проблем вертебродологии, поскольку данная патология всё чаще встречается среди лиц молодого возраста [1, 5, 8, 14, 15], значительно ухудшая качество их жизни [9, 10, 11, 12]. В клинике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» разработан алгоритм консервативного лечения шейно-плечевого синдрома у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника [4], который включает медикаментозные и немедикаментозные методы: физиотерапию, рефлексотерапию, лечебную гимнастику [5]. В работах целого ряда авторов [2, 3, 6, 7, 12, 13] предлагается включать рефлексотерапию в комплекс лечебных мероприятий, направленных на купирование болевого синдрома. Известно, что с помощью рефлексотерапии в очаге поражения и вокруг него восстанавливается микроциркуляция, крово- и лимфообращение, снимаются мышечный спазм и отёчность тканей, снижается интенсивность болевого синдрома. Помимо этого, рефлексотерапия обладает выраженным общеукрепляющим действием, стабилизирует нервную систему, нормализует сон, способствует более быстрому подавлению боли, нормализует психоэмоциональный фон, что способствует выздоровлению.

Преимуществами рефлексотерапии является возможность её применения в остром периоде заболевания с целью обезболивания; процедура не болезненна и не требует от пациента каких-либо усилий, не вызывает аллергии, при грамотном применении не вызывает нежелательных побочных реакций и осложнений. Важным является и то, что во время курса рефлексотерапии имеется возможность снижения дозы лекарственных препаратов, соответственно уменьшается и лекарственная нагрузка на организм. Несмотря на очевидные преимущества метода рефлексотерапии и его высокую эффективность при лечении болевых синдромов, встречаются единичные публикации по применению данного метода лечения в вертеброневрологии [7, 10]. В доступной литературе мы не встретили описание научно обоснованных методик проведения рефлексотерапии для мышечно-тонического синдрома при шейном остеохондрозе.

Целью настоящей работы явилась разработка методики рефлексотерапии в комплексе консервативного лечения болевого и мышечно-тонического синдромов у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 58 пациентов отделения нейрохирургии Иркутского научного центра

хирургии и травматологии (ИНЦХТ). С помощью субъективных и объективных методов было обследовано 20 (52,6 %) мужчин и 18 (47,4 %) женщин в возрасте от 30 до 70 лет, которым в дальнейшем проводилось лечение с использованием иглорефлексотерапии (ИРТ), и 20 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет, в лечении которых не применялись методики ИРТ. Диагноз «дорсопатия, остеохондроз шейного отдела позвоночника» был установлен всем 58 больным на основании результатов клинико-неврологического обследования и инструментальных методов диагностики: обзорной спондилографии шейного отдела позвоночника в двух проекциях, магнитно-резонансной томографии и стимуляционной электромиографии (ЭНМГ). Боли в шее с иррадиацией в плечо имели 30 (63,2 %) пациентов, головные боли и головокружение – 14 (18,4 %) пациентов, острые боли, распространяющиеся на заднюю поверхность плеча, предплечья, онемение пальцев рук – 14 (18,4 %) пациентов.

Интенсивность боли оценивалась по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) [13]. До начала лечения у 30 (52,6 %) пациентов тестировалась сильная боль, у 28 (47,4 %) – умеренная. Выраженный рефлекторный мышечный спазм диагностирован у 30 пациентов, умеренно выраженный – у 28 пациентов. 3 пациента имели нестабильность ПДС шейного отдела позвоночника.

По данным МРТ многоуровневые протрузии дисков выявлены у 22 пациентов, грыжи межпозвоночных дисков – у 18 (у 3 человек – на двух уровнях), костно-хрящевые узлы выявлены у 5 пациентов (2-3-уровневые – у 4 пациентов).

По данным ЭНМГ-исследования, проводимого с помощью нейромиоанализатора «Нейромиан» (г. Таганрог), у пациентов оценивалось состояние периферических нервов верхних конечностей

Изучались показатели прямого мышечного ответа: порог вызывания; амплитуда; скорость распространения возбуждения по моторным волокнам при стимуляции подмышечного, лучевого и локтевого нервов. Также исследовалась F-волна при стимуляции срединного нерва. Нормальными считались средние значения показателей в группе 20 пациентов, не имеющих симптомов поражения шейного отдела позвоночника на момент обследования и в анамнезе [4].

Всем пациентам, которые находились под наблюдением, проведён 2-недельный курс консервативного лечения. С целью купирования основных синдромов заболевания – болевого и мышечно-тонического – пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, препараты, улучшающие микроциркуляцию, комплексные препараты, содержащие витамины группы В.

Составляющей частью лечебного комплекса являлась рефлексотерапия вследствие широких возможностей воздействия на ведущие звенья патогенеза и активации саногенетических реакций при отсутствии аллергических реакций и побочных эффектов.

Рефлексотерапию начинали воздействием на отдалённые точки акупунктуры (ТА), регулирующие ян-инь энергию в организме, нормализующие функциональное состояние нервной системы, оказывающие общеукрепляющее действие на организм человека. Применяли симметричное или перекрёстное сочетание точек: P7 ле-цзюе и G14 хэ-гу; G111 цюй-чи и E36 цзю-сань-ли; MC6 нэй-гуань и RP6 сань-инь-цзюа, воздействуя 1-м или 2-м вариантом тормозного метода.

При выраженном болевом и мышечно-тоническом синдромах начинали воздействие на аурикулярные точки: на AP37 точку шейного отдела позвоночника и AP55 точку шэнь-мэнь. Иглы извлекали через 20–30 минут. В большинстве случаев боль регрессировала.

Затем иглоукалывание проводили в местные болевые точки, А-ши, в отдельных случаях совпадающие с локализацией ТА шейно-воротниковой зоны (VB21 цзянь-цзин, IG13 цюй-юань, TR15 тянь-ляо, IG15 цзянь-чжун-шу, T13 тао-дао, T14 да-чжуй, V11 да-чжу), задней поверхности плеча (IG10 нао-шу – новая корейская точка, IG12 бин-фэн, TR14 цзянь-ляо), затылочной области (VB20 фэн-чи, V10 тянь-чжу, T15 я-мэнь, T16 фэн-фу, TR16 тянь-ю, IG17 тянь-жун). При синдроме позвоночной артерии добавляли точки, регулирующие гемодинамику – MC6 нэй-гуань, C7 шэнь-мэнь, F2 син-цзянь, F3 тай-чун и др.

Болевые точки соотносили с определённым меридианом и укалывали ТА, расположенные по ходу данного меридиана. Если точка боли находилась в проекции меридиана толстой кишки, в зоне G115,

дополнительно укалывали в «ближние» и «дальние» от зоны боли точки: G14 хэ-гу, G110 шоу-сань-ли, G111 цюй-чи, G114 би-нао. При составлении акупунктурного рецепта также использовали трёхзональные методы сочетания точек. Выбирали поражённый, в состоянии избыточности, меридиан и укалывали ТА: сочувственные (задней зоны); глашатай (передней зоны); седативную, пособник, античную (дистальной зоны). Кроме этого, на поражённом меридиане укалывали противоболевые точки (точки-щели).

Корпоральную рефлексотерапию «усиливали» аурикулярной, применяли воздействие на: AT55 шэнь-мэнь, AT13 надпочечник, AT22 железы внутренней секреции, AT51 симпатическая точка, AT34 кора головного мозга.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью стандартного программного пакета Statistica for Windows v. 5.5A.

Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНИЦХТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведённого лечения острый болевой синдром был купирован у 26 пациентов на 3–4-е сутки, у 38 пациентов – на 5–6-е сутки.

При тестировании по шкале ВАШ 14 пациентов отмечали наличие умеренной боли, мешающей какой-либо деятельности, 20 пациентов – наличие умеренной боли, мешающей концентрироваться, 4 пациента – наличие сильной боли (табл. 1). По

Динамика интенсивности боли по результатам обследования по шкале ВАШ

Таблица 1

Dynamics of pain intensity according to the results of VAS testing

Table 1

Интенсивность боли (см)	До лечения (n = 38)	После лечения (n = 38)
1–3 см (лёгкая боль)	–	16 (42 %)
3–5 см (умеренная боль, мешает деятельности)	14 (36,8 %)	19 (50 %)
5–7 см (умеренная боль, мешает концентрироваться)	20 (52,6 %)	3 (8 %)
7–9 см (сильная боль)	4 (10,6 %)	–

ЭНМГ-показатели у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника

Таблица 2

ENMG indicators in patients with cervical osteochondrosis

Table 2

Показатели ЭНМГ	Исследуемые нервы		
	n. axillaris	n. radialis	n. ulnaris
Амплитуда (мВ)	до лечения	0,21 ± 0,12*	1,0 ± 0,35*
	после лечения	0,62 ± 0,25	1,9 ± 0,48
	норма	1,2 ± 0,1	2,8 ± 0,3
Латентность (мс)	до лечения	3,8 ± 0,15*	6,0 ± 0,18*
	после лечения	3,4 ± 0,16	5,6 ± 0,18
	норма	3,0 ± 0,1	4,8 ± 0,1

Примечание. * – различия статистически значимы при p < 0,05.

окончании комплексного консервативного лечения 22 пациента отмечали умеренную боль малой интенсивности, 16 человек – лёгкую болезненность; сильной боли не отмечено ни у одного из наблюдаемых. Следует отметить, что улучшение общего состояния и уменьшение интенсивности болевого и мышечно-тонического синдромов больные отмечали на 2–3-и сутки пребывания в стационаре.

С целью сравнения эффекта от применения рефлексотерапии в группе обследованных проанализированы результаты лечения 20 пациентов, репрезентативных по возрасту и выраженности клинических проявлений, лечение которых проводилось по стандартной методике, без использования иглоукалывания. Положительная динамика основных симптомов у них отмечена позднее – на 4–5-е сутки. У 5 человек в процессе лечения наблюдалось обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, у 3 пациентов отмечена аллергическая реакция на приём лекарственных препаратов, что в определённой степени усугубило течение основного заболевания.

Из данных таблицы 2 следует, что у всех обследованных до лечения наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение амплитуды М-ответа при стимуляции *n. axillaris*, *n. radialis* и *n. ulnaris*. Показатели латентного периода М-ответа также находились вне значений нормы ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении проводимости двигательных волокон *n. axillaris*, *n. radialis* и *n. ulnaris*. При стимуляции *n. medianus* выявлены изменения проводимости нерва в проксимальном отделе, выражающиеся в наличии «рассыпанных» F-волн, а также блоков F-волн. Вышеперечисленные изменения указывают на невралгический характер поражения исследованных нервов.

После курса комплексного лечения с применением иглорефлексотерапии нами были отмечены изменения показателей ЭНМГ: увеличение амплитуды М-ответа и снижение латентности (табл. 2), – свидетельствующие об их положительной динамике. Характеристики F-волны – возвратного разряда мотонейронов – изменялись в меньшей степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По разработанному комплексу консервативного лечения с применением рефлексотерапии пролечено 38 пациентов с цервикобрахиальным и цервикокраниальными синдромами. Рефлексотерапия проводилась по составленному плану с применением корпорального и аурикулярного иглоукалывания. У всех пациентов после курса консервативного лечения с применением иглорефлексотерапии отмечен положительный эффект – уменьшение интенсивности болевого и мышечно-тонического синдромов. Положительная динамика подтверждена данными тестирования интенсивности боли по шкале ВАШ и результатами электронейромиографических исследований – увеличением амплитуды М-ответа и снижением латентности, характеризующих острый болевой синдром. Характеристики F-волны, отражающие глубину невритического поражения, изменялись в меньшей степени, поскольку период восстановления данной функции является более длительным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боренштейн Д.Г., Визель С.В., Боден С.Д. Боли в шейном отделе позвоночника. Диагностика и комплексное лечение. – М.: Медицина, 2005. – 780 с.
2. Вогралик М.В., Вогралик В.Г. Акупунктура. Основы традиционной восточной рефлексотерапии и пунктурной адаптационно-энергетической терапии: ци-гун. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 336 с.
3. Игрунова Н.А., Куташов В.А. Рефлексотерапия при остеохондрозе шейного отдела позвоночника // Молодой ученый. – 2016. – № 6. – С. 284–286.
4. Ипполитова Е.Г., Верховина Т.К. Электронейромиография: методические рекомендации. – Иркутск: ИНЦХТ, 2015. – 24 с.
5. Ипполитова Е.Г., Верховина Т.К., Арсентьева Н.И., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Скляренко О.В. Функциональная диагностика и иглорефлексотерапия у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 4. – С. 40–45.
6. Мачоча Д. Основы китайской медицины. – М.: Рид Элсивер, 2011. – 440 с.
7. Чу Сяоян, Киргизова О.Ю. Современные методы рефлексотерапии в коррекции метаболических нарушений // Актуальные вопросы рефлексотерапии, гомеопатии и фитотерапии в области профилактики, лечения и медицинской реабилитации: Тез. докл. II Байкальского междунар. симп. «Традиционная медицина и реабилитация». – Улан-Удэ, 2016. – С. 80–81.
8. Akalin E, Cakmur R, Senocak O, Peker O. (2001). The droppy shoulder syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg*, 121 (5), 254-256.
9. Arrtoniou J, Tac SK, Williams GR, Bird S. (2001). Suprascapular neuropathy. Variability in the diagnosis, treatment, and outcome. *Clin Orthop*, (386), 131-138.
10. Birtane M, Caliech M. (2001). The diagnostic value of MRI in subacromial impingement syndrome. *Yonsei Med J*, 42 (4), 418-424.
11. Bolay H, Moscovitz A. (2002). Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*, 59 (5), 124-144.
12. Clark SD, Bauer BA, Vitek S, Cutshall SM. (2018). Effect of integrative medicine services on pain for hospitalized patients at an academic health center. *Explore*. pii: S1550-8307(18)30061-2, doi: 10.1016/j.explore.2018.07.006.
13. Li Y, Wu F, Cheng K, Shen XY, Lao LX. (2018). Mechanisms of acupuncture for inflammatory pain. *Zhen Ci Yan Jui*, 43 (8), 467-475. doi: 10.13702/j.1000-0607.180196
14. Romeo AA, Rotenberg DD, Bach BR. (2000). Suprascapular neuropathy. *J Am Acad Orthop Surg*, 7 (6), 358-367.
15. Sorokovikov VA, Skliarenko OV, Koshkariova ZV. (2016). Neurologic syndromes at cervical osteochondrosis. *Traumatology, Orthopedy and Regenerative Medicine of the Third Millennium: Materials of II Congress of the Countries the Shanghai Cooperation Organization*, 120-122.

REFERENCES

1. Borenstein DG, Vizel SV, Boden SD. (2005). Pain in the cervical spine. Diagnosis and complex treatment [*Boli v*

sheynom otdele pozvonochnika. Diagnostika i kompleksnoe lechenie]. Moskva, 780 p. (In Russ.)

2. Vogralik MV, Vogralik VG. (2001). Acupuncture. Principles of traditional Eastern acupuncture and puncture adaptation-energy therapies: qigong [Akupunktura. Osnovy traditsionnoy vostochnoy refleksoterapii i punkturnoy adaptatsionno-energeticheskoy terapii: tsi-gun]. Moskva, 336 p. (In Russ.)

3. Igrunova NA, Kutashov VA. (2016). Reflexotherapy in osteochondrosis of the cervical spine [Refleksoterapiya pri osteokhondroze sheynogo otdela pozvonochnika]. *Molodoy uchenyy*, (6), 284-286. (In Russ.)

4. Ippolitova EG, Verhozina TK. (2015). Electro-neuromyography: guidelines [Elektroneyromiografiya: metodicheskie rekomendatsii]. Irkutsk, 24 p. (In Russ.)

5. Ippolitova EG, Verhozina TK, Arsentieva NI, Sorokovikov VA, Koshkaryova ZV, Sklyarenko OV. (2016). Functional diagnostics and acupuncture in patients with osteochondrosis of the cervical spine [Funktional'naya diagnostika i iglorefleksoterapiya u patsientov s osteokhondrozom sheynogo otdela pozvonochnika]. *Acta Biomedica Scientifica*, 1 (4), 40-45. (In Russ.)

6. Machocha D. (2011). Basics of Chinese medicine [Osnovy kitayskoy meditsiny]. Moskva, 440 p. (In Russ.)

7. Chu Xiao, Kirgizova OYu. (2016). Modern methods of reflexotherapy in the correction of metabolic disorders [Sovremennyye metody refleksoterapii v korrektsii metabolicheskikh narusheniy]. *Aktual'nye voprosy refleksoterapii, gomeopatii i fitoterapii v oblasti profilaktiki, lecheniya i meditsinskoy rehabilitatsii: Tezisy dokladov II Baykal'skogo mezhdunarodnogo simpoziuma*

«Traditsionnaya meditsina i rehabilitatsiya». Ulan-Ude, 80-81. (In Russ.)

8. Akalin E, Cakmur R, Senocak O, Peker O. (2001). The droppy shoulder syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg*, 121 (5), 254-256.

9. Arrtoniou J, Tac SK, Williams GR, Bird S. (2001). Suprascapular neuropathy. Variability in the diagnosis, treatment, and outcome. *Clin Orthop*, (386), 131-138.

10. Birtane M, Caliech M. (2001). The diagnostic value of MRI in subacromial impingement syndrome. *Yonsei Med J*, 42 (4), 418-424.

11. Bolay H, Moscovitz A. (2002). Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*, 59 (5), 124-144.

12. Clark SD, Bauer BA, Vitek S, Cutshall SM. (2018). Effect of integrative medicine services on pain for hospitalized patients at an academic health center. *Explore*. pii: S1550-8307(18)30061-2, doi: 10.1016/j.explore.2018.07.006.

13. Li Y, Wu F, Cheng K, Shen XY, Lao LX. (2018). Mechanisms of acupuncture for inflammatory pain. *Zhen Ci Yan Jui*, 43 (8), 467-475. doi: 10.13702/j.1000-0607.180196

14. Romeo AA, Rotenberg DD, Bach BR. (2000). Suprascapular neuropathy. *J Am Acad Orthop Surg*, 7 (6), 358-367.

15. Sorokovikov VA, Skliarenko OV, Koshkariova ZV. (2016). Neurologic syndromes at cervical osteochondrosis. *Traumatology, Orthopedy and Regenerative Medicine of the Third Millennium: Materials of II Congress of the Countries the Shanghai Cooperation Organization*, 120-122.

Сведения об авторах

Верхозина Татьяна Константиновна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональных методов диагностики и лечения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры рефлексотерапии и косметологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: tkverhozina@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0003-3136-5005>

Ипполитова Елена Геннадьевна – научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-46; e-mail: elenaippolitova@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

Склярёнок Оксана Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-46; e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-1077-7369>

Кошкарёва Зинаида Васильевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-46) ● <http://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Information about the authors

Tatiana K. Verhozina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics and Treatment, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Reflexotherapy and Cosmetology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: tkverhozina@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0003-3136-5005>

Elena G. Ippolitova – Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-46; e-mail: elenaippolitova@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

Oksana V. Sklyarenko – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-46; e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-1077-7369>

Zinaida V. Koshkareva – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-46) ● <https://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Ипполитова Е.Г.¹, Верховзина Т.К.^{1,2}, Кошкарева З.В.¹

Значение ЭМГ и ЭНМГ в диагностике и лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (обзор литературы)

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Резюме

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросу применения нейрофизиологических методов диагностики: электронейромиографии (ЭНМГ) и электромиографии (ЭМГ), – при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника. Большинство авторов считают, что модификации стимуляционной электромиографии являются объективными диагностическими методами, позволяющими оценить функциональное состояние периферического отдела нервной системы. Изменения ЭМГ- и ЭНМГ-параметров при остеохондрозе позвоночника регистрируются даже при отсутствии внешних проявлений заболевания. В то же время для пациентов с миофасциальным синдромом при поясничном остеохондрозе является характерным двустороннее снижение прямой и рефлекторной возбудимости мотонейронов, замедление проведения импульса по дуге Н-рефлекса на стороне боли и двустороннее локальное ускорение проведения импульса на дистальном участке эфферентной части дуги Н-рефлекса от подколенной ямки до камбаловидной мышцы. Характерен тот факт, что патологический процесс в нервной ткани, по данным ЭНМГ, у больных остеохондрозом позвоночника с односторонними корешковыми синдромами носит двусторонний характер. Работами нашей клиники показано, что диагностическая электронейромиография может рассматриваться как лечебная процедура – электропунктура, – и по её результатам может определяться тактика и хирургического, и консервативного лечения. Данные ЭНМГ- и ЭМГ-исследований, проведённых по окончании любого из перечисленных видов лечения, служат объективным контролем его эффективности.

Ключевые слова: остеохондроз позвоночника, электромиография, электронейромиография

Для цитирования: Ипполитова Е.Г., Верховзина Т.К., Кошкарева З.В. Значение ЭМГ и ЭНМГ в диагностике и лечении дегенеративно- дистрофических заболеваний позвоночника (обзор литературы). Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 59-68, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.8.

Significance of EMG and ENMG in the Diagnosis and Treatment of Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine (Literature Review)

Ippolitova E.G.¹, Verkhovzina T.K.^{1,2}, Koshkareva Z.V.¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Abstract

The article presents the review of domestic and foreign literature on the use of neurophysiological diagnostic methods – electroneuromyography (ENMG) and electromyography (EMG) in degenerative-dystrophic diseases of the spine. The ENMG method is of great importance for theoretical neurology, obtaining new data on the structural and functional organization of the central and peripheral nervous system in the process of individual development. Electromyography as a diagnostic method studies the electrical activity of the peripheral apparatus of the nervous system. With these methods we directly evaluate both voluntary bioelectric activity of muscles at rest and during their activation (EMG), and caused by stimulation (ENMG). Most authors believe that modifications of stimulation electromyography are objective diagnostic methods that allow to assess the functional state of the peripheral nervous system. Interesting is the fact that changes in EMG and ENMG parameters for osteochondrosis of the spine are recorded even in the absence of external manifestations of the disease. At the same time, for patients with myofascial syndrome in lumbar osteochondrosis, a bilateral decrease in the direct and reflex excitability of motoneurons is characteristic, a slowing down of the pulse along the arc of the H-reflex on the side of the pain and a two-sided local acceleration of the pulse on the distal part of the efferent part of the H-reflex arc from the popliteal pits to soleus muscle. Noteworthy is the fact that the pathological process in the nervous tissue according to ENMG in patients with osteochondrosis of the spine with unilateral radicular syndromes is bilateral. The work of our clinic has shown that diagnostic electroneuromyography can be considered as a medical procedure – electropuncture, according to its results, tactics of both surgical and conservative treatment can be determined. Data of EMG and ENMG, carried out after the end of any of the listed types of treatment, serve as an objective control of their effectiveness.

Key words: osteochondrosis of the spine, EMG, ENMG

For citation: Ippolitova E.G., Verkhovina T.K., Koshkareva Z.V. Significance of EMG and ENMG in the diagnosis and treatment of degenerative-dystrophic diseases of the spine (literature review). Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 59-68, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.8.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь медицинской науки с прогрессивными биотехнологиями не только содействует созданию новых методов обследования, но и способствует возрождению классических диагностических методов. Так, традиционная электронейромиография наряду с МРТ-исследованием в настоящее время является одним из основных диагностических методов у пациентов с дискогенными корешковыми синдромами [5]. Электронейромиографическое (ЭНМГ) обследование является одним из методов функциональной диагностики, позволяющим решить актуальные клинические вопросы относительно патофизиологического состояния нервно-мышечного аппарата, топического распознавания заболеваний и контроля эффективности лечения [1, 19, 25, 36]. Вопросы клиники, диагностики и лечения остеохондроза позвоночника являются неперенной составной частью программ большинства международных и региональных конгрессов и съездов неврологов, ревматологов, патофизиологов, специалистов по функциональной диагностике [5, 36, 37]. Метод ЭНМГ имеет существенное значение для теоретической и практической неврологии, способствуя получению новых данных о структурно-функциональной организации центральной и периферической нервной системы в процессе индивидуального развития, развития теории функциональных систем [5, 10].

Электронейромиография.

Характеристика

Электромиография – это метод функциональной диагностики, применяющийся для диагностики поражений спинного мозга, периферической нервной системы и скелетных мышц. При исследовании непосредственно оценивается как произвольная биоэлектрическая активность мышц в покое и при их активации (ЭМГ), так и биоэлектрическая активность мышц, вызванная путём стимуляции (ЭНМГ). Поверхностная ЭМГ является неинвазивным способом фиксирования и анализа биопотенциалов мышц в состоянии покоя и при произвольном напряжении с помощью регистрации электрической активности на кожных электродах, расположенных над двигательной точкой мышцы [1, 5]. Электромиография даёт возможность оценивать общую суммарную электрическую активность мышц. Электронейрография является способом регистрации вызванных электрических потенциалов (ВП) мышц, полученных при электрической стимуляции периферического нерва с определением латентного периода, формы, амплитуды, длительности ВП и скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам нервов. Данная методика позволяет оценить состояние нерва по всей его протяжённости, судить о типе, степени поражения нерва, определить состояние терминалей аксонов [1, 5].

Для пациентов с остеохондрозом позвоночника наибольшее значение имеют следующие методы ЭНМГ: определение параметров М-ответа; СРВ по нервным волокнам двигательных и чувствительных нервов; исследование F-волны и моносинаптического Н-рефлекса. Диагностика поражения на каждом уровне сегментарного строения нервной системы, как правило, имеет один наиболее информативный и адекватный метод в комплексе ЭНМГ-исследований. Так, для диагностики надсегментарного уровня наиболее информативна поверхностная ЭМГ, для уровня ствола нерва – методика определения СРВ, для уровня мышечного волокна – игольчатая ЭМГ [19, 22, 40].

В независимых исследованиях отечественными учёными установлена прямая корреляционная связь между данными клинично-неврологического, нейровизуализационного и нейрофизиологического исследований, отражающая степень тяжести компрессионно-ишемического повреждения пояснично-крестцовых спинномозговых корешков [4, 6, 7]. В ответ на сдавление спинномозгового корешка пояснично-крестцового отдела позвоночника может развиваться радикулопатия как спинномозговых корешков, так и периферических нервов, исходящих из пояснично-крестцового сплетения. [16, 21]. Установлено, что сначала поражаются чувствительные волокна по типу демиелинизации, при этом на ЭНМГ регистрируется снижение сенсорной проводимости. При прогрессировании пояснично-крестцовых радикулопатий поражением охватываются и двигательные волокна, изменения которых происходят по аксонально-демиелинизирующему типу [11, 47].

Остеохондроз позвоночника.

Эпидемиология

В настоящее время ранняя диагностика остеохондроза позвоночника является одной из важнейших проблем современной вертебрологии, что обусловлено распространённостью данного заболевания. Причём компрессионные синдромы спинного мозга по распространённости, числу дней нетрудоспособности и инвалидизации занимают ведущее место среди неврологических синдромов [20, 21, 22, 23]. Следует отметить, что регулярно появляющиеся боли в различных отделах позвоночника испытывают около 20 % взрослого населения, из них у 80 % пациентов под действием лечения боли проходят довольно быстро, в течение 2–3 недель. У остальных заболевание приобретает хроническое рецидивирующее течение. Кроме того, многие люди лечатся самостоятельно народными средствами и лишь в крайних случаях выписывают врача, что делает представляемые статистические данные далеко не полными [28, 30]. Первые клинично-неврологические и рентгенологические признаки заболевания могут уже диагностироваться в 20–30-летнем возрасте [4] с дальнейшим прогрессированием заболевания. Многие учёные считают остеохондроз «следствием естественного процесса

старения организма» [4, 9], при этом основную нагрузку несёт поясничный отдел позвоночника, и остеохондроз данного отдела встречается чаще, чем остеохондроз шейного и грудного отделов [3, 4, 9].

В течение 80–90-х гг. XX века, благодаря работам ряда авторов [32, 33], стало возможным зарегистрировать появление остеохондроза шейного отдела позвоночника, протекающего с головными болями, головокружением, раздражительностью, нарушением сна. практически у каждого второго ребёнка. При шейном остеохондрозе наблюдается асимметрия прямых шейных мышц, нестабильность шейных позвонков (смещение их относительно друг друга), что приводит к появлению функциональных блоков (ФБ), нарушению взаимоположения позвонков [32, 33] и уменьшению объёма движения. Применение электромиографических исследований помогает дать объективную оценку происходящих изменений нервно-мышечного аппарата проблемного позвоночно-двигательного сегмента [1, 4, 7]. Следует подчеркнуть, что диагностическая значимость электромиографии при корешковых синдромах не уступает в этом отношении миелографии. Однако вопросы её применения на ранних стадиях остеохондроза позвоночника представлены единичными публикациями [3, 9, 19].

ЭНМГ при остеохондрозе позвоночника

Задачами, решаемыми электронейромиографией у пациентов с остеохондрозом позвоночника в совокупности с клиническими данными, являются: исключение или подтверждение участия нервной системы в развитии заболевания; проведение топической диагностики патологического процесса; выявление функциональных нарушений с определением степени их выраженности; определение степени тяжести патологического процесса; изучение динамики патологического процесса.

При остеохондрозе позвоночника возможно зарегистрировать диффузное или сегментарное поражение миелиновой оболочки нервного волокна (демиелинизирующий тип поражения) [10, 19]. Диффузная демиелинизация при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника вызывает равномерное снижение скорости проведения возбуждения по всем аксонам нерва без нарушения временной дисперсии и без десинхронизации; форма М-ответа не нарушается. Сегментарная демиелинизация приводит к нарушению проведения и по высокопроводящим, и по низкопроводящим волокнам, что сказывается на увеличении дисперсии значений СРВ, которое приводит к полифазности М-ответа, что было подтверждено собственными исследованиями [3, 14]. Аксональный тип возникает при поражении осевого цилиндра нервного волокна, нарушении трофики аксона и аксонального транспорта. Следствием снижения возбудимости аксона может явиться прекращение его активации в зоне поражения и дистальнее неё. Тотальное аксональное поражение всех нервных волокон приводит к полной утрате электровозбудимости нерва [19, 39]. Следует отметить, что нарушения нерва носят смешанный характер с возможным преобладанием аксонального или демиелинизирующего типов. При патологии

передних рогов спинного мозга на ранних стадиях процесса определяется ирритативный характер поражения в виде чрезмерной активации мотонейронного пула, которая определяется наличием потенциалов фасцикуляций в покое. Поскольку гибели (выпадения) мотонейронов в данный период заболевания нет и отсутствуют изменения в структуре ЭМГ, при произвольном напряжении мышц лишь повышается амплитуда её активности [3, 17]. При выпадении или угнетении мотонейронов происходит снижение активности покоя и синергической активации мышцы, и регистрируется «низкоамплитудная насыщенная, частично уреженная или частокольная ЭМГ» в зависимости от числа «выпавших» мотонейронов. При глубоком поражении передних рогов спинного мозга на фоне указанных изменений происходит повышение амплитуды активности [13, 14].

Изменения характера ЭМГ при поражении корешков, сплетений и периферических нервов соответствуют таковым при поражении передних рогов спинного мозга [19, 24], отличаясь паттерном ЭМГ, который имеет вид низкоамплитудной и низкочастотной кривой, вследствие менее выраженного ирритативного компонента поражения.

Российские и зарубежные учёные [2, 26, 43] придают большое значение регистрации поздних ответов – Н-рефлекса и F-волны – у пациентов с остеохондрозом. Данные феномены позволяют оценить состояние проводимости всей сегментарной дуги как сенсорных, так и двигательных волокон вне спинного мозга и интраспинально. При патологии сегментарной дуги авторы обнаружили снижение амплитуды Н-рефлекса и возрастание его латентности. Исчезновение поздних ответов (Н-рефлекса и F-волны) наблюдается при появлении блока проведения возбуждения по двигательному корешку S_1 , который вызывает Н-рефлекс в *m. gastrocnemius*). F-волна будет сохранена при поражении сенсорных волокон корешка S_1 . По мнению некоторых авторов, снижение амплитуды Н-рефлекса при нарушении проводящей системы интра- и экстракспинальной части сегментарной дуги всегда сочетается с увеличением латентного периода Н-рефлекса [2, 29, 47].

F-волна является двигательным ответом мышцы на возвратный разряд мотонейронов при стандартной стимуляции нерва и имеет большую латентность, чем М-ответ. В норме процент выявления F-волн при исследовании колеблется от 20 % до 100 %: 40 % – для малоберцового нерва; 90 % – для локтевого [2, 19]. Ряд авторов указывают на снижение процента выявления F-волны или полное её отсутствие, что обусловлено возникновением частичного или полного проксимального блока при поражении периферических нервов, передних рогов спинного мозга различной этиологии [2, 27, 48].

При хронической воспалительной полинейропатии резкое снижение амплитуды дистального М-ответа при отсутствии ЭНМГ-признаков поражения проксимальных отделов периферических нервов и нормальных значениях СПИ в дистальных сегментах указывает на аксональный тип поражения [5, 7, 22]. При переднероговом и аксональном поражении

авторы отмечают увеличение продолжительности и амплитуды F-волны [10, 13, 15]. В отличие от полинейропатии, при вертеброгенной компрессионной радикулопатии наблюдается асимметричное повышение минимальной латентности [18, 37].

В литературе имеются сообщения о том, что чувствительность метода оценки F-волны в диагностике радикулопатии достигает 80 % [25, 44, 45] и повышается при исследовании хронодисперсии F-волн, особенно в отношении радикулопатий L₅-S₁ [2, 18, 35, 39, 40]. В ряде исследований [13, 37, 46, 50] проводилось изучение F-волны у пациентов с поражением корешков спинного мозга при узком позвоночном канале. Было установлено, что увеличение хронодисперсии F-волны происходит при изменении положения тела в пространстве, например, при кратковременном нахождении пациента в положении стоя, что указывает на целесообразность изучения F-волны для оценки функции нервных корешков при статических нагрузках в динамике.

Специфические изменения H-рефлекса наблюдаются у пациентов с остеохондрозом поясничного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Регистрируется двустороннее снижение прямой и рефлекторной возбудимости мотонейронов, замедление проведения импульса по дуге H-рефлекса на стороне боли и двустороннее локальное форсирование проведения импульса на дистальном участке эфферентной части дуги H-рефлекса от подколенной ямки до камбаловидной мышцы [2, 26, 43]. Положительная динамика параметров H-рефлекса происходит в результате эффективной терапии. Таким образом, H-рефлекс может использоваться в качестве чувствительного маркера в диагностике и терапии миофасциального синдрома у больных с упомянутой патологией.

ЭМГ при остеохондрозе позвоночника

Определённый научный интерес при остеохондрозе позвоночника представляет изучение сократительных свойств скелетных мышц в изометрическом режиме [24, 26]. С помощью датчиков, преобразующих механические изменения в электрические, регистрируют отдельные мышечные сокращения, что позволяет одновременно изучать основные функциональные периоды работы мышцы: передачу нервного импульса с нерва на мышцу и проведение возбуждения по саркомере; электромеханическое сопряжение; функцию контрактильных элементов; механизмы энергетического снабжения мышцы. Таким способом удаётся регистрировать сокращения отдельных мышечных клеток.

При остеохондрозе позвоночника мягкие ткани задействованы в патологическом процессе наряду с межпозвоноковыми дисками. Выраженность и характер изменений в мышцах, их тонические реакции напрямую зависят от степени патологического процесса, протекающего в позвоночнике. В работах ряда авторов [31, 49] с помощью диагностической электромиографии (ЭМГ) дана оценка состояния нервно-мышечного аппарата с учётом повреждения определённого сегмента позвоночника. В настоящее время электромиография признана основным методом в диагностике заболеваний периферической

нервной системы. С помощью анализа показателей ЭМГ подбирают адекватную терапию, оценивают результаты проведённого курса лечения [30, 31, 32]. Электромиографическое исследование в 90 % случаев позволяет определить сегмент локализации межпозвоночных грыж: для диагностики поражения нервных корешков сегментов L₄, L₅, S₁ позвоночника проводят исследование четырёхглавой мышцы бедра, передней большеберцовой мышцы и медиальной головки икроножной мышцы [3, 22, 29, 41]. В исследовании Н.И. Стрелковой с соавт. [31] показано, что одновременно с выраженными клиническими проявлениями заболевания изменяется биоэлектрическая активность мышц. Самые глубокие изменения на электромиограммах авторы наблюдали у больных с каудальным и радикулоишемическим синдромами. Экспериментальными исследованиями Ф.А. Хабирова [32] также было продемонстрировано изменение сократительных свойств передней большеберцовой мышцы при проблемах поясничного отдела позвоночника. По мнению ряда авторов, благодаря ЭМГ представилась возможность выявления неврологических нарушений, характерных для начальных стадий остеохондроза позвоночника. Помимо этого, изучение показателей ЭМГ в динамике позволяет судить об эффективности проведённого лечения, а также прогнозировать заболевание [3, 6, 27]. В исследованиях Е.Л. Мачерет с соавт. [22] подчёркивается ведущая роль клинко-электромиографических показателей в диагностике остеохондроза позвоночника при отсутствии достоверных рентгенологических признаков. Подобного рода ЭМГ проводились у пациентов с шейным остеохондрозом в ИНЦХТ [3, 13, 14]. В итоге анализа фактических ЭНМГ показателей обнаружены аналогичные модификации параметров, что является подтверждением нарушения функции нервно-мышечного аппарата соответствующего позвоночно-двигательного сегмента вследствие компрессионных и рефлекторных механизмов, сопровождающихся воспалением и нарушением микроциркуляции и в конечном итоге приводящих к нарушению функционального состояния периферического нейромоторного аппарата. По мнению специалистов [3, 6, 13, 14], электромиографическое обследование больных остеохондрозом позвоночника позволяет уточнить уровень повреждения периферического нейромоторного аппарата и его характер, что является важным для постановки диагноза и разработки новых патогенетически обоснованных алгоритмов лечения.

ЭНМГ-контроль эффективности лечения

В отечественной и зарубежной литературе встречается достаточно много публикаций, посвящённых хирургическому лечению дискогенных компрессионных радикулопатий [8, 26, 29, 42, 46, 49]. В работах ряда авторов [26, 46, 49] отмечено, что оперативное лечение неврологических расстройств при остеохондрозе шейного отдела позвоночника не всегда позволяет достичь желаемого результата, поскольку невозможно учесть все факторы, определяющие патогенез их развития. Установлено, что в 4 % случаев после оперативного вмешательства на шейном отделе позвоночника возникают серьёзные

осложнения [42], которые можно объяснить тем, что результатом ламинэктомии, переднего корпородеза является декомпрессия отдельных невралжных элементов спинного мозга без учёта присутствующей нестабильности в позвоночно-двигательных сегментах. Ряд исследователей считают перспективным для решения данной проблемы сочетание оперативного хирургического лечения с электростимуляцией спинного мозга [29, 34, 38]. При сравнении результатов лечения авторы исследовали две группы больных: основную, в которой пациентам во время операции проводилась электростимуляция, и контрольную. Для оценки тяжести клиническо-неврологического состояния использовали данные шкалы JOA (Японская ортопедическая ассоциация) [39] и ЭНМГ-исследования: М-ответ с *m. hypothenar* и СРВ по нервным стволам плечевого сплетения (*n. ulnaris*) до и после лечения. До операции изучаемые показатели в основной и контрольной группах не имели статистически значимых различий. Вместе с тем уже в раннем послеоперационном периоде после сеансов электростимуляции статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивались и показатели шкалы JOA и ЭНМГ: амплитуда М-ответа изменилась с $1,1 \pm 0,8$ до $2,2 \pm 0,6$ мВ. Анализируя полученные данные, авторы приходят к выводу, что предложенный ими подход к оперативному лечению больных с неврологическими осложнениями шейного остеохондроза является весьма перспективным направлением, приводит к улучшению результатов лечения и в раннем, и в отдалённом послеоперационном периоде.

В литературе имеются сведения по изучению динамики восстановления мышц плечевого пояса при мышечно-тоническом синдроме с помощью метода ЭМГ. Доказано, что при разных синдромах остеохондроза шейного отдела позвоночника в той или иной степени страдает трапецевидная мышца, особенно в средней её части, поэтому в этом месте проводилась миоэлектрическая стимуляция и ЭМГ [12, 15]. При глобальной ЭМГ трапецевидной мышцы наблюдалась асимметрия биопотенциалов за счёт снижения величины амплитуды на стороне поражения, которая в среднем составила на больной стороне $322 \pm 24,1$ мкВ, на противоположной стороне – 461 ± 26 мкВ ($p < 0,05$). К концу лечения с применением электростимуляции показатель амплитуды потенциалов возрос до $487 \pm 27,8$ мкВ, восстановление же данных показателей после комплексного лечения без электростимуляции происходило через 1 месяц. Под влиянием лечения восстанавливался нормальный тонус мышц, о чём свидетельствует показатель эффективности сокращения, а также возрастала сила мышц кисти.

Ряд учёных рекомендуют применение ЭНМГ при дорсопатиях пояснично-крестцовой локализации, поскольку данная патология наиболее часто встречается среди нозологических форм заболевания и сопровождается периодически возобновляющимся болевым синдромом [7, 11]. Для мониторинга функционального состояния спинномозгового корешка используется определённый набор нейрофизиологических методов: исследование параметров прямого и рефлекторного ответов, F-волны [5, 25]. По нашему

мнению, актуальность задачи продвижения и повышения качества электронейромиографического обследования больных с пояснично-крестцовыми радикулопатиями не только обусловлена элементом диагностики, но и имеет принципиальное значение для выбора вида лечения: хирургического или консервативного [3, 4].

На наш взгляд, специфика использования электростимуляции для лечения послеоперационных осложнений остеохондроза позвоночника при различных видах операций изучена недостаточно, поэтому существует необходимость анализа результативности предлагаемой методики комбинированного лечения [29, 34] с использованием показателей электронейромиографии.

Специалисты по мануальной терапии представили данные электронейромиографических исследований у больных с шейными компрессионно-радикулярными синдромами до и после комплексного консервативного лечения с применением мануальной терапии, в сравнении с группой пациентов, получавших только медикаментозное лечение [12, 15]. Сравнение данных ЭНМГ в основной группе и в группе сравнения свидетельствовало о том, что мануальная терапия, направленная на коррекцию патогенетических функциональных патобиомеханических изменений с закреплением саногенетических реакций локомоторного аппарата, позволяет более эффективно влиять на состояние корешкового сегмента, уменьшая тем самым субъективные и объективные проявления заболевания [12, 15]. С.В. Никонов [26] приводит данные о повышении амплитуды максимального М-ответа у больных основной группы (с применением мануальной терапии) после курса лечения на 32,7 % ($p < 0,01$), что статистически значимо отличается данных группы сравнения, составивших 12,2 % ($p < 0,05$), и указывает на большую эффективность комплексного подхода с применением мануальной терапии у больных с шейными компрессионно-радикулярными синдромами. Одновременно авторами отмечена и положительная динамика показателей F-волны.

Рядом исследователей при вертеброрадикулярном конфликте шейной локализации были выявлены ЭНМГ-изменения двух видов. Одни из них указывают на «патогенетический» характер повреждений периферической нервной системы, другие – на «саногенетический» характер. Они требуют от врача мануальной терапии каждый особого подхода к проведению лечебных манипуляций. Попытки снятия блокады саногенного характера может привести к углублению компрессии корешков, усилению болевого и мышечно-тонического синдрома [26, 32].

В работах сотрудников ИЦХТ последних лет показано, что во время диагностической процедуры ЭНМГ осуществляется лечебное стимулирующее воздействие, аналогичное электроакупунктуре, поэтому в день проведения ЭНМГ авторы не рекомендуют проводить рефлексотерапию и физиолечение [3]. В материалах по изучению эффективности лечения осложнений остеохондроза шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника представлены динамика ЭМГ- и ЭНМГ-показателей до и после курса

терапии [13, 14]. Согласно алгоритму лечения, разработанному в ИНЦХТ, пациентам клиники нейрохирургии проводилось медикаментозное и немедикаментозное лечение, включающее физиотерапию, рефлексотерапию, массаж. В случае преобладания болевого и мышечно-тонического синдромов применяли седативные методики физиотерапии и рефлексотерапии. Если же были выявлены корешковые реакции в виде нейропатии, применяли тонизирующие методики. Контролем качества служила динамика показателей ЭНМГ. В случае положительной динамики показателей ЭНМГ продолжали лечение согласно алгоритму, а при отсутствии динамики больному планировалось оперативное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя данные отечественной и зарубежной литературы по применению методик электронейромиографии для изучения периферического аппарата нервной системы, можно сделать определённые выводы. Модификации стимуляционной электромиографии, применяемые в исследовании неврологических больных, являются объективными методами, позволяющими с помощью маркерных показателей выявить ранние проявления остеохондроза позвоночника, когда рентгенологические признаки ещё не визуализируются. Это даёт возможность с помощью немедикаментозных методов лечения стабилизировать процесс и своевременно начать профилактику осложнений. Электронейромиографическое исследование позволяет провести топическую диагностику поражённого ПДС, а также оценить функциональное состояние периферического отдела нервной системы при остеохондрозе позвоночника. Результаты проведённых ЭНМГ-исследований помогают в выборе тактики лечения (консервативного или хирургического). Проведение ЭНМГ-исследования в динамике позволяет оценить эффективность лечения и даёт возможность прогнозирования дальнейшего течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1986. – 368 с.
2. Беляков В.В. Значение F-волны и H-рефлекса для оценки функционального состояния спинномозговых нервов у больных с дистрофическим поражением межпозвоночных дисков // Мануальная терапия. – 2004. – № 2. – С. 82.
3. Верховина Т.К., Сороковиков В.А., Складенко О.В., Ипполитова Е.Г. Диагностика и рефлексотерапия болевых синдромов при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2011. – 140 с.
4. Герасимова М.М., Петушков А.Ю., Власенко Н.Ю. Клинико-электронейромиографическая характеристика пояснично-крестцовых радикулопатий // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. – № 2. – С. 52–54.
5. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-

мышечных заболеваний. – Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997. – 370 с.

6. Горбачева Ф.Е., Поняев М.Н., Зиновьева О.Е., Исайкин А.И. Диагностика уровней компрессии малоберцового нерва при остеохондрозе позвоночника // Журнал неврологии и психиатрии. – 1994. – Т. 94, Вып. 4. – С. 23–25.
7. Годованик О.О. Данные электромиографического исследования при типичных и атипичных формах дискогенного поясничного радикулита // Вопросы клинической электромиографии: сб. научн. тр. – Вильнюс, 1973. – С. 35–37.
8. Гуца А.О., Шевелев И.Н., Шахнович А.Р. Выбор хирургического доступа при шейной спондилогенной миелопатии // Вопросы нейрохирургии. – 2006. – Т. 1. – С. 8–13.
9. Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 272 с.
10. Живолупов С.А. Клиническая электронейромиография. – СПб.: ВМедА, 2007. – 152 с.
11. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 10. – С. 102–108.
12. Зиняков Н.Н., Зиняков Н.Т. Биомеханическая коррекция функциональных локомоторных расстройств при шейных компрессионных синдромах // Мануальная терапия. – 2009. – № 3 (35). – С. 20–25.
13. Ипполитова Е.Г., Верховина Т.К. Электронейромиография: методические рекомендации. – Иркутск, 2015. – 23 с.
14. Ипполитова Е.Г., Верховина Т.К., Складенко О.В. Особенности электромиографических характеристик у больных дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом до и после курса рефлексотерапии // Актуальные вопросы рефлексотерапии и традиционной медицины в области профилактики, лечения и медицинской реабилитации пациентов с различными заболеваниями: сб. тез. 1-го Байкальского международного симпозиума «Традиционная медицина и реабилитация». – 2015. – С. 39–41.
15. Кавалерский Г.М., Ченский А.Д., Тельпухов В.И., Жандаров К.А. Анатомо-морфологическое обоснование стеноза межпозвоночных каналов шейного отдела позвоночника // Мануальная терапия. – 2005. – № 4 (20). – С. 4–12.
16. Карпеев А.А., Ситель А.Б., Скоромец А.А. Мануальная терапия, диагностика и коррекция патобиомеханических изменений, возникающих при спондилогенных заболеваниях: методические рекомендации. – М., 2005. – 55 с.
17. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая миография. – М.: Медика, 2010. – С. 196–248.
18. Кипервас И.П., Лукьянов М.В., Чузавкова Е.А., Петров А.В. Клиническое значение F-волны у больных с локальными невропатиями и радикулопатиями // Реабилитация больных с заболеваниями и последствиями повреждений позвоночника и крупных суставов: тез. докл. II науч.-практ. конф., посв. 5-летию

московского центра реабилитации больных и инвалидов (6–7 октября 1994 г.). – М., 1994. – С. 77–78.

19. Команцев В.Н. Методические основы клинической электронейромиографии: руководство для врачей. – СПб., 2006. – С. 170.

20. Корж А.А., Волков Е.Б. Остеохондроз позвоночника – взгляд на проблему с современных позиций // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1994. – № 4. – С. 27–30.

21. Кузнецов В.Ф. Вертеброневрология. Клиника, диагностика, лечение заболеваний позвоночника. – М.: Книжный дом, 2004. – 640 с.

22. Мачерет Е.Л., Лысенюк В.П., Гонгальский В.В. Клинико-электромиографическая оценка ранних неврологических проявлений остеохондроза позвоночного столба // Врачебное дело. – 1988. – № 11. – С. 83–86.

23. Минаева Н.Г. Обзорение иностранной литературы // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 22–26.

24. Натальский А.А., Жаднов В.А. Электромиографические исследования при остеохондрозе позвоночника // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2003. – Т. 1–2. – С. 42–50.

25. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. – Иваново, 2001. – 180 с.

26. Никонов С.В. Мануальная терапия в комплексном лечении больных с компрессионными синдромами поясничного остеохондроза в зависимости от пространственного расположения межпозвонковых грыж // Мануальная терапия. – 2005. – № 1 (17). – С. 26–36.

27. Новикова В.П. Возможности и границы метода исследования Н-рефлекса в диагностике заболеваний нервной системы // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1981. – № 12. – С. 1804–1810.

28. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 672 с.

29. Розмарин В.Ш. Стимуляционная электромиография в оценке корешковых нарушений при поясничном остеохондрозе // Ж. невропатологии и психиатрии. – 1981. – Т. 81, Вып. 4. – С. 499–503.

30. Скоромец А.А., Скоромец Т.А., Шумилина А.П. Остеохондроз дисков: новые взгляды на патогенез неврологических синдромов // Неврологический журнал. – 1997. – № 6. – С. 53–55.

31. Стрелкова Н.И., Мусаев А.В. Клинико-электромиографическая характеристика больных с неврологическими синдромами поясничного остеохондроза // Периферическая нервная система: сб. статей. – Минск, 1983. – Вып. 6. – С. 114–188.

32. Хабилов Ф.А. Сократительные свойства скелетной мышцы при компрессионно-невралгических и миодистрофических синдромах поясничного остеохондроза // Ревматология. – 1990. – № 4. – С. 10–13.

33. Цивьян Я.Л. Управление ростом и формой позвонка. – Новосибирск: Наука, 1972. – 186 с.

34. Чехонацкий А.А., Шоломов И.И., Бубашвили А.И. Эффективность прямой электростимуляции спинного мозга в лечении неврологических ослож-

нений остеохондроза шейного отдела позвоночника // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, Вып. 6. – С. 33–36.

35. Ali A, Sabbahi MA. (2000). H-reflex changes under spinal loading and unloading conditions in normal subjects. *Clin Neurophysiol*, 4, 664–670.

36. Aminoff MJ. (1999). *Electrodiagnosis in clinical neurology*; 4th ed. New York, 792–793.

37. Ando M, Tamaki T, Kawakami M, Minamide A, Nakagawa Y, Maio K, Enyo Y, Yoshida M. (2013). Electrophysiological diagnosis using sensory nerve action potential for the intraforaminal and extraforaminal L5 nerve root entrapment. *Eur Spine*, 22 (4), 833–839. doi: 10.1007/s00586-012-2592-5.

38. Carragee EJ, Hurwitz EL, Cheng I, Carroll LJ, Nordin M, Guzman J, Peloso P, Holm LW, Côté P, Hogg-Johnson S, van der Velde G, Cassidy JD, Haldeman S; Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. (2008). Treatment of neck pain: injections and surgical interventions: results of the bone and joint decade 2000–2010 task force on the neck pain and its associated disorders. *Spine*, 33 (4S), S153–S169. doi: 10.1097/BRS.0b013e31816445ea.

39. Japanese Orthopaedic Association. (1976). Japanese Orthopaedic Association scoring system for cervical spondylotic myelopathy. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 50, 18–19.

40. Jusić A, Baraba R, Bogunović A. (1995). H-reflex and F-wave potentials in leg and arm muscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 35 (8), 471–478.

41. Lee DC, Ham YW, Sung PS. (2012). Effect of visual input on normalized standing stability in subjects with recurrent low back pain. *Gait Posture*, 36 (3), 580–582.

42. Lomen-Hoerth C, Aminoff MJ. (1999). Clinical neurophysiologic studies: which test is useful and when? *Neurologic Clinics*, 17 (1), 65–74.

43. Pomerantz SR, Hirsch JA. (2006). Intradiscal therapies for discogenic pain. *Semin Musculoskelet Radiol*, 10 (2), 125–135.

44. Schuchmann JA. (1978). H-reflex latency in radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil*, 59 (4), 185–187.

45. Strakowski JA, Redd DD, Johnson EW, Pease WS. (2001). H reflex and F wave latencies to soleus normal values and side-to-side differences. *Am J Phys Med Rehabil*, 80 (7), 491–493.

46. Tang LM, Schwartz MS, Swash M. (1988). Postural effects on F-wave parameters in lumbar root compression and canal stenosis. *Brain*, 111 (Pt 1), 207–213.

47. Tsur A, Glass I, Solzi P. (2002). Exhausting fatigue influences F-wave and peripheral conduction velocity, following lumbar radiculopathy. *Disabil Rehabil*, 24 (13), 647–653.

48. Suter E, McMorland G, Herzog W. (2005). Short-term effects of spinal manipulation on H-reflex amplitude in healthy and symptomatic subjects. *J Manipulative Physiol Ther*, 28 (9), 667–672.

49. Waguespack A, Schofferman J, Slosar P, Reynolds J. (2002). Etiology of longterm failures of lumbar spine surgery. *Pain Med*, 3 (1), 18–22.

50. Wheeler AH, Murrey DB. (2002). Chronic lumbar spine and radicular pain: pathophysiology and treatment. *Curr Pain Headache Rep*, 6 (2), 97–105.

REFERENCES

1. Badalyan LO, Skvortsov IA. (1986). Clinical electroneuromyography: guidelines for physicians [*Klinicheskaya elektroneyromiografiya: rukovodstvo dlya vrachey*]. Moskva, 368 p. (In Russ.)
2. Belyakov VV. (2004). The value of F-wave and H-reflex for evaluation of the functional state of spinal nerves in patients with dystrophic lesion of intervertebral discs [Znachenie F-volny i N-refleksa dlya otsenki funktsional'nogo sostoyaniya spinnomozgovykh nervov u bol'nykh s distroficheskim porazheniem mezhpozvonkovykh diskov]. *Manual'naya terapiya*, (2), 82. (In Russ.)
3. Verkhovina TK, Sorokovikov VA, Sklyarenko OV, Ippolitova EG. (2011). Diagnosis and reflexology of pain syndromes in osteochondrosis of the lumbar spine [*Diagnostika i refleksoterapiya bolevykh sindromov pri osteokhondroze poyasnichnogo otdela pozvonochnika*]. Irkutsk, 140 p. (In Russ.)
4. Gerasimova MM, Petushkov AY, Vlasenko NYu. (2006). Clinico-electroneuromyographic characteristics of lumbosacral radiculopathy [Kliniko-elektroneyromiograficheskaya kharakteristika poyasnichno-kresttsovykh radikulyatiy]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*, (2), 52-54. (In Russ.)
5. Gekht BM, Kasatkina LF, Samoylov MI, Sanadze AG. (1997). Electromyography in the diagnosis of neuromuscular diseases [*Elektromiografiya v diagnostike nervno-myshechnykh zabolevaniy*]. Taganrog, 370 p. (In Russ.)
6. Gorbacheva FE, Ponyaev MN, Zinovyeva OE, Isaykin AI. (1994). Diagnosis of the levels of compression of the peroneal nerve with osteochondrosis of the spine [Diagnostika urovney kompressii malobertsovogo nerva pri osteokhondroze pozvonochnika]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*, 94 (4), 23-25. (In Russ.)
7. Godovanik OO. (1973). Electromyographic examination data for typical and atypical forms of discogenic lumbar radiculitis [Dannye elektromiograficheskogo issledovaniya pri tipichnykh i atipichnykh formakh diskogenno poyasnichnogo radikulyati]. *Voprosy klinicheskoy elektromiografii: sbornik nauchnykh trudov*. Vil'nyus, 35-37. (In Russ.)
8. Gushcha AO, Shevelev IN, Shakhnovich AR. (2006). The choice of surgical access for cervical spondylogenic myelopathy [Vybor khirurgicheskogo dostupa pri sheynoy spondilogennoy mielopatii]. *Voprosy neyrokhirurgii*, (1), 8-13. (In Russ.)
9. Epifanov VA. (2004). Spinal osteochondrosis [*Osteokhondroz pozvonochnika*]. Moskva, 272 p. (In Russ.)
10. Zhivolupov SA. (2007). Clinical electroneuromyography [*Klinicheskaya elektroneyromiografiya*]. Sankt-Peterburg, 152 p. (In Russ.)
11. Zhivolupov CA, Samartsev IN, Syroezhkin FA. (2013). The modern concept of neuroplasticity (theoretical aspects and practical significance) [Sovremennaya kontseptsiya neyroplastichnosti (teoreticheskie aspekty i prakticheskaya znachimost')]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, (10), 102-108. (In Russ.)
12. Zinyakov NN, Zinyakov NT. (2009). Biomechanical correction of functional locomotor disorders in cervical compression syndromes [Biomekhanicheskaya korrektsiya funktsional'nykh lokomotornykh rasstroystv pri sheynnykh kompressionnykh sindromakh]. *Manual'naya terapiya*, 3 (35), 20-25. (In Russ.)
13. Ippolitova EG, Verkhovina TK. (2015). Electroneuromyography: guidelines [*Elektroneyromiografiya: metodicheskie rekomendatsii*]. Irkutsk, 23 p. (In Russ.)
14. Ippolitova EG, Verkhovina TK, Sklyarenko OV. (2015). Features of electromyographic characteristics in patients with discogenic lumbosacral radiculitis before and after the course of reflexotherapy [Osobennosti elektromiograficheskikh kharakteristik u bol'nykh diskogenno poyasnichno-kresttsovykh radikulyatom do i posle kursa refleksoterapii]. *Aktual'nye voprosy refleksoterapii i traditsionnoy meditsiny v oblasti profilaktiki, lecheniya i meditsinskoy rehabilitatsii patsientov s razlichnymi zabolevaniyami: sbornik tezisov 1-go Baykal'skogo mezhdunarodnogo simpoziuma «Traditsionnaya meditsina i rehabilitatsiya»*, 39-41. (In Russ.)
15. Kavalerskiy GM, Chenskiy AD, Telpukhov VI, Zhandarov KA. (2005). Anatomico-morphological substantiation of stenosis of the intervertebral canals of the cervical spine [Anatomo-morfologicheskoe obosnovanie stenoza mezhpozvonkovykh kanalov sheynogo otdela pozvonochnika]. *Manual'naya terapiya*, 4 (20), 4-12. (In Russ.)
16. Karpeev AA, Sitel AB, Skoromets AA. (2005). Manual therapy, diagnosis and correction of pathobiomechanical changes occurring in spondylogenic diseases: guidelines [*Manual'naya terapiya, diagnostika i korrektsiya patobiomekhanicheskikh izmeneniy, vznikayushchikh pri spondilogennykh zabolevaniyakh: metodicheskie rekomendatsii*]. Moskva, 55 p. (In Russ.)
17. Kasatkina LF, Gilvanova OV. (2010). Electromyographic methods of investigation in the diagnosis of neuromuscular diseases. Needle myography [*Elektromiograficheskie metody issledovaniya v diagnostike nervno-myshechnykh zabolevaniy. Igol'chataya miografiya*]. Moskva, 196-248. (In Russ.)
18. Kiperavas IP, Lukyanov MV, Chuzavkova EA, Petrov AV. (1994). Clinical significance of F-wave in patients with local neuropathies and radiculopathy [Klinicheskoe znachenie F-volny u bol'nykh s lokal'nymi nevropatiyami i radikulyatiyami]. *Rehabilitatsiya bol'nykh s zabolevaniyami i posledstviyami povrezhdeniy pozvonochnika i krupnykh sustavov: tezis dokladov vtoroy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 5-letiyu moskovskogo tsentra rehabilitatsii bol'nykh i invalidov*. Moskva, 77-78. (In Russ.)
19. Komantsev VN. (2006). Methodical principles of clinical electroneuromyography: guidelines for physicians [*Metodicheskie osnovy klinicheskoy elektroneyromiografii: rukovodstvo dlya vrachey*]. Sankt-Peterburg, 170 p. (In Russ.)
20. Korzh AA, Volkov EB. (1994). Osteochondrosis of the spine – a look at the problem from modern positions [Osteokhondroz pozvonochnika – vzglyad na problemu s sovremennykh pozitsiy]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, (4), 27-30. (In Russ.)
21. Kuznetsov VF. (2004). Vertebro-neurology. Clinic, diagnosis, treatment of diseases of the spine

[Vertebronevrologiya. Klinika, diagnostika, lechenie zabolovaniy pozvonochnika]. Moskva, 640 p. (In Russ.)

22. Macheret EL, Lysenyuk VP, Gongalskiy VV. (1988). Clinical and electromyographic evaluation of early neurological manifestations of osteochondrosis of the spinal column [Kliniko-elektromiograficheskaya otsenka rannikh nevrologicheskikh proyavleniy osteokhondroza pozvonochnogo stolba]. *Vrachebnoe delo*, (11), 83-86. (In Russ.)

23. Minaeva NG. (2001). Review of foreign literature [Obzrenie inostrannoy literatury]. *Nevrologicheskiy zhurnal*, 6 (3), 22-26. (In Russ.)

24. Natalskiy AA, Zhadnov VA. (2003). Electromyographic studies in osteochondrosis of the spine [Elektromiograficheskie issledovaniya pri osteokhondroze pozvonochnika]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*, (1-2), 42-50. (In Russ.)

25. Nikolaev SG. (2001). Workshop on clinical electromyography [Praktikum po klinicheskoy elektromiografii]. Ivanovo, 180 p. (In Russ.)

26. Nikonov SV. (2005). Manual therapy in the complex treatment of patients with compression syndromes of lumbar osteochondrosis depending on the spatial arrangement of intervertebral hernias [Manual'naya terapiya v kompleksnom lechenii bol'nykh s kompressionnymi sindromami poyasnichnogo osteokhondroza v zavisimosti ot prostranstvennogo raspolozheniya mezhpozvonkovykh gryzh]. *Manual'naya terapiya*, 1 (17), 26-36. (In Russ.)

27. Novikova VP. (1981). Possibilities and limits of the method of investigation of the H-reflex in the diagnosis of diseases of the nervous system [Vozmozhnosti i granitsy metoda issledovaniya N-refleksa v diagnostike zabolovaniy nervnoy sistemy]. *Zhurn. nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, (12), 1804-1810. (In Russ.)

28. Popelyanskiy YaYu. (2003). Orthopedic neurology (vertebroneurology) [Ortopedicheskaya nevrologiya (vertebronevrologiya)]. Moskva, 672 p. (In Russ.)

29. Rozmarin VSh. (1981). Stimulation electromyography in the evaluation of radicular disorders in lumbar osteochondrosis [Stimulyatsionnaya elektromiografiya v otsenke koreshkovykh narusheniy pri poyasnichnom osteokhondroze]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*, 81 (4), 499-503. (In Russian)

30. Skoromets AA, Skoromets TA, Shumilina AP. (1997). Osteochondrosis of discs: new views on the pathogenesis of neurologic syndromes [Osteokhondroz diskov: novye vzglyady na patogenez nevrologicheskikh sindromov]. *Nevrologicheskiy zhurnal*, (6), 53-55. (In Russ.)

31. Strelkova NI, Musaev AV. (1983). Clinico-electromyographic characteristics of patients with neurological syndromes of lumbar osteochondrosis [Kliniko-elektromiograficheskaya kharakteristika bol'nykh s nevrologicheskimi sindromami poyasnichnogo osteokhondroza]. *Perifericheskaya nervnaya sistema: sbornik statey*, (6), 114-188. (In Russ.)

32. Khabirov FA. (1990). The contractile properties of skeletal muscle in compression-neural and myodystrophic syndromes of lumbar osteochondrosis [Sokratitel'nye svoystva skeletnoy myshtsy pri kompressionno-nevral'nykh i miostroficheskikh sindromakh poyasnich-

nogo osteokhondroza]. *Revmatologiya*, (4), 10-13. (In Russ.)

33. Tsivyan YaL. (1972). Controlling the growth and shape of the vertebra [Upravlenie rostom i formoy pozvonka]. Novosibirsk, 186 p. (In Russ.)

34. Chekhonatskiy AA, Sholomov II, Bubashvili AI. (2011). Efficiency of direct electrical stimulation of the spinal cord in the treatment of neurological complications of osteochondrosis of the cervical spine [Effektivnost' pryamoy elektrostimulyatsii spinnoego mozga v lechenii nevrologicheskikh oslozhneniy osteokhondroza sheynogo otdela pozvonochnika]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 111 (6), 33-36. (In Russ.)

35. Ali A, Sabbahi MA. (2000). H-reflex changes under spinal loading and unloading conditions in normal subjects. *Clin Neurophysiol*, 4, 664-670.

36. Aminoff MJ. (1999). Electrodiagnosis in clinical neurology; 4th ed. New York, 792-793.

37. Ando M, Tamaki T, Kawakami M, Minamide A, Nakagawa Y, Maio K, Enyo Y, Yoshida M. (2013). Electrophysiological diagnosis using sensory nerve action potential for the intraforaminal and extraforaminal L5 nerve root entrapment. *Eur Spine*, 22 (4), 833-839. doi: 10.1007/s00586-012-2592-5.

38. Carragee EJ, Hurwitz EL, Cheng I, Carroll LJ, Nordin M, Guzman J, Peloso P, Holm LW, Côté P, Hogg-Johnson S, van der Velde G, Cassidy JD, Haldeman S; Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. (2008). Treatment of neck pain: injections and surgical interventions: results of the bone and joint decade 2000-2010 task force on the neck pain and its associated disorders. *Spine*, 33 (4S), S153-S169. doi: 10.1097/BRS.0b013e31816445ea.

39. Japanese Orthopaedic Association. (1976). Japanese Orthopaedic Association scoring system for cervical spondylotic myelopathy. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 50, 18-19.

40. Jusić A, Baraba R, Bogunović A. (1995). H-reflex and F-wave potentials in leg and arm muscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 35 (8), 471-478.

41. Lee DC, Ham YW, Sung PS. (2012). Effect of visual input on normalized standing stability in subjects with recurrent low back pain. *Gait Posture*, 36 (3), 580-582.

42. Lomen-Hoerth C, Aminoff MJ. (1999). Clinical neurophysiologic studies: which test is useful and when? *Neurologic Clinics*, 17 (1), 65-74.

43. Pomerantz SR, Hirsch JA. (2006). Intradiscal therapies for discogenic pain. *Semin Musculoskelet Radiol*, 10 (2), 125-135.

44. Schuchmann JA. (1978). H-reflex latency in radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil*, 59 (4), 185-187.

45. Strakowski JA, Redd DD, Johnson EW, Pease WS. (2001). H reflex and F wave latencies to soleus normal values and side-to-side differences. *Am J Phys Med Rehabil*, 80 (7), 491-493.

46. Tang LM, Schwartz MS, Swash M. (1988). Postural effects on F-wave parameters in lumbar root compression and canal stenosis. *Brain*, 111 (Pt 1), 207-213.

47. Tsur A, Glass I, Solzi P. (2002). Exhausting fatigue influences F-wave and peripheral conduction velocity,

following lumbar radiculopathy. *Disabil Rehabil*, 24 (13), 647-653.

48. Suter E, McMorland G, Herzog W. (2005). Short-term effects of spinal manipulation on H-reflex amplitude in healthy and symptomatic subjects. *J Manipulative Physiol Ther*, 28 (9), 667-672.

49. Waguespack A, Schofferman J, Slosar P, Reynolds J. (2002). Etiology of longterm failures of lumbar spine surgery. *Pain Med*, 3 (1), 18-22.

50. Wheeler AH, Murrey DB. (2002). Chronic lumbar spine and radicular pain: pathophysiology and treatment. *Curr Pain Headache Rep*, 6 (2), 97-105.

Сведения об авторах

Ипполитова Елена Геннадьевна – научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-46; e-mail: elenaippolitova@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

Верхозина Татьяна Константиновна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональных методов диагностики и лечения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры рефлексотерапии и косметологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: tkverhozina@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0003-3136-5005>

Кошкарёва Зинаида Васильевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-46) ● <http://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Information about the authors

Elena G. Ippolitova – Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-46; e-mail: elenaippolitova@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

Tatiana K. Verkhovina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics and Treatment, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Reflexotherapy and Cosmetology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: tkverhozina@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0003-3136-5005>

Zinaida V. Koshkareva – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-46) ● <https://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Потапов В.Э. ¹, Кошкарёва З.В. ¹, Сороковиков В.А. ^{1,2}, Ларионов С.Н. ¹, Скляренко О.В. ¹, Животенко А.П. ¹, Горбунов А.В. ¹, Глотов С.Д. ¹

Хирургическое лечение посттравматического стеноза позвоночного канала и дурального мешка на краниовертебральном переходе

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Резюме

В работе представлены результаты хирургического лечения 12 пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала на краниовертебральном переходе, обусловленными застарелыми нестабильными повреждениями зубовидного отростка второго шейного позвонка 2-го типа (классификация переломов зуба аксиса, предложенная в 1974 г. Anderson и D'Alonzo). Обследование больных включало клинико-неврологический осмотр, обзорные спондилограммы шейного позвонка в двух проекциях, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магниторезонансную томографию (МРТ). Все пациенты поступили в клинику с наличием внешнего фиксатора (воротник Шанца или Philadelphia) шейного отдела позвоночника. В предоперационном периоде всех пациентов разделили на две группы (с учётом показаний и противопоказаний для наложения HALO-аппарата). Первую группу составили 7 человек, у которых шейный отдел позвоночника продолжали фиксировать воротником Шанца или Philadelphia; вторую группу – 5 пациентов, у которых фиксацию и коррекцию перелома C_2 в предоперационном периоде осуществляли HALO-аппаратом. Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство из заднего доступа в виде декомпрессии позвоночного канала и дурального мешка в краниовертебральном переходе путём ламинэктомии C_1 , частичной резекции заднего края затылочного отверстия с последующим выполнением атланта-аксиального окципитоспондилодеза (скоба с эффектом памяти формы для заднего окципитоспондилодеза, ООО «МИЦ СПФ» (Новокузнецк, Россия)). Проведён сравнительный анализ результатов хирургического лечения посттравматических стенозов позвоночного канала с применением и без применения тракционного HALO-аппарата. Процент хороших результатов получен был выше во второй группе, что позволяет рассматривать второй вариант хирургического лечения как более патогенетически обоснованный. Так, при HALO-тракции восстанавливаются ось и анатомо-топографические взаимоотношения в краниовертебральной зоне и создаётся внешняя жёсткая фиксация, которая на этапе декомпрессии и стабилизации металлоконструкцией с памятью формы позволяет избежать интраоперационных осложнений на фоне неконсолидирующегося нестабильного повреждения C_1 .

Ключевые слова: позвоночник, шейный отдел, краниовертебральный переход, травматические повреждения, стеноз, стенозирующий процесс, хирургическое лечение

Для цитирования: Потапов В.Э., Кошкарёва З.В., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н., Скляренко О.В., Животенко А.П., Горбунов А.В., Глотов С.Д. Хирургическое лечение посттравматического стеноза позвоночного канала и дурального мешка на краниовертебральном переходе. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 69-76, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.9.

Surgical Treatment of Stenosis of Spinal Canal and Dural Sac at the Craniovertebral Junction

Potapov V.E. ¹, Koshkareva Z.V. ¹, Sorokovikov V.A. ^{1,2}, Larionov S.N. ¹, Sklyarenko O.V. ¹, Zhivotenko A.P. ¹, Gorbunov A.V. ¹, Glotov S.D. ¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Abstract

The paper presents the results of surgical treatment of 12 patients with stenosing processes of the vertebral canal at the craniovertebral transition due to chronic, unstable type 2 injuries of the C_2 odontoid process (classification of fractures of odontoid process proposed in 1974 by Anderson and D'Alonzo). Patient examination included clinical-neurologic examination, review spondylograms of the cervical spine in 2 projections, MSCT, MRI. All patients were admitted to the clinic with external fixators (cervical support collar or Philadelphia collar). In the preoperative period, all patients were divided into 2 groups according to indications and contraindications for the application of the HALO-device. The first group consisted of 7 people, with cervical spine still fixed with the cervical support collar or Philadelphia collar, and the second group consisted of 5 patients with C_2 fracture fixed and corrected in the preoperative period by the HALO-device. All patients underwent surgical intervention – posterior approach decompression of the spinal canal and dural sac in the craniovertebral passage by C_1 laminectomy, partial resection of the posterior margin of the occipital aperture followed by the implementation of atlanto-axial occipitospindylodesis (a clamp with shape-memory effect for posterior occipitospindylodesis, OOO "MITS SPF", Novokuznetsk, Russia). A comparative analysis of the results of

surgical treatment of posttraumatic stenoses of the vertebral canal with and without the use of the HALO-traction device was performed. The results was better in the second group, which makes it possible to consider the second variant of surgical treatment more pathogenetically justified. Thus, HALO-traction restores anatomic-topographic relationships in the craniovertebral zone creating hard external fixation, helping to avoid intraoperative complications.

Key words: spine, cervical spine, craniovertebral junction, trauma, stenosis, surgical treatment

For citation: Potapov V.E., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A., Larionov S.N., Sklyarenko O.V., Zhivotenko A.P., Gorbunov A.V., Glotov S.D. Surgical treatment of stenosis of spinal canal and dural sac at the craniovertebral junction. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 69-76, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.9.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность изучаемой проблемы не вызывает сомнений и определяется следующими аспектами: анатомо-физиологические особенности краниовертебрального сочленения; сложность выбора конструкции для стабилизации данного сегмента; высокий риск развития грубых неврологических расстройств [4]. Частота травмы краниовертебрального перехода, по данным ряда авторов, составляет от 1 % до 10 % среди всех повреждений позвоночника [2, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 19]. Повреждение на уровне краниовертебрального перехода часто сочетается с тяжёлой черепно-мозговой травмой [9], что является причиной поздней диагностики повреждений на краниовертебральном переходе с последующим развитием неконсолидирующегося перелома зубовидного отростка с телом аксиса и формированием фиброзного блока в зоне перелома, приводящего к атлanto-аксиальной нестабильности [9, 18]. В половине случаев повреждения на уровне C_1-C_{II} выявляются через несколько месяцев после травмы в специализированных стационарах при прогрессировании неврологических нарушений [9]. Консервативное лечение застарелых (неконсолидирующихся) нестабильных переломов часто приводит к неудовлетворительным результатам и последующему нарастанию неврологического дефицита и является бесперспективным [9, 11]. Повреждения на уровне C_1-C_{II} по рентгенологическим признакам разделяются на стабильные и нестабильные [11, 16]. При нестабильных повреждениях рекомендована HALO-тракция с целью устранения имеющегося смещения и предотвращения рецидива деформации [1]. При тракционном HALO-лечении не всегда удаётся добиться консолидации перелома и стабильности в повреждённом сегменте, особенно на фоне застарелых повреждений и разрыве связок [11], заставляя нейрохирургов проводить открытый этап декомпрессии и стабилизацию повреждённого сегмента. Инвалидизация пострадавших, по данным литературы, колеблется от 65 до 96 % [4] и составляет 0,7 % в структуре общего контингента инвалидов [3]. Основными причинными факторами повреждений шейного отдела позвоночника являются: автодорожная травма – 36–43 % [6, 8]; падение с высоты – 24–63 % [6, 8]; ныряние – 3–32 % [6, 8]. Повреждения костных образований атланта, аксиса и затылочной кости, межпозвоночных суставов, капсульно-связочного аппарата приводят к грубым структурным изменениям и обуславливают развитие атлanto-аксиальной нестабильности и стенозирование позвоночного канала. В свою очередь изменения формы и структуры позвоночника являются причиной возник-

новения неврологической симптоматики, выраженность которой зависит от степени деформации позвоночного канала и компрессии спинного мозга [2]. Результаты лечения атлanto-аксиальной нестабильности со стенозом позвоночного канала находятся в подчинённости со сроками и точностью диагностики уровня и характера повреждения, своевременностью хирургического вмешательства с использованием высокотехнологичного оборудования (микрохирургическая техника, средства функциональной диагностики, современные стабилизирующие системы и т. д.). Немаловажную роль в успехе лечения имеют и сроки активизации пациентов с последующим проведением полного комплекса реабилитационных мероприятий.

Наиболее сложной для диагностики и лечения повреждений краниовертебрального перехода является сочетание данной патологии с преморбидным фоном ревматоидных и дегенеративно-дистрофических заболеваний или аномалий развития позвоночника [5, 7, 12, 20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ хирургического лечения посттравматических стенозов позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода с атлanto-аксиальной нестабильностью с применением и без применения HALO-аппарата в периоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён анализ хирургического лечения 12 пациентов (9 мужчин, 3 женщины) в возрасте от 25 до 67 лет с посттравматическим стенозированием на уровне краниовертебрального перехода на фоне неконсолидирующихся нестабильных переломов C_{II} 2-го типа, лечившихся на базе нейрохирургического отделения ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ). Пациенты разделены на две группы с различной хирургической тактикой. В первую группу вошли 7 человек с нестабильными неконсолидирующимися переломами на уровне C_1-C_{II} с фиксированным воротником Шанца или Philadelphia шейным отделом позвоночника, которые были оперированы одноэтапно, с выполнением окципитоспондилодеза металлоконструкцией с памятью формы. Вторую группу составили 5 пациентов, оперированных двухэтапно: первым этапом с целью репозиции, восстановления анатомических взаимоотношений краниовертебрального перехода и внешней жёсткой фиксации повреждённого сегмента накладывался HALO-аппарат; вторым этапом при достигнутой репозиции и предварительной внешней

жёсткой фиксации повреждённого сегмента C₁-C₁₁, осуществлялся атланта-аксиальный окципитоспондилодез металлоконструкцией с памятью формы. На момент операции HALO-аппарат выполнял функцию фиксирующего стабилизирующего устройства для профилактики интраоперационных осложнений и демонтировался через сутки после второго этапа при наличии жёсткой внутренней фиксации оперированного сегмента металлоконструкцией с памятью формы. Сроки давности после травмы составили в среднем 2,5 месяца и варьировали от 2 недель до 3 лет. В работе использована классификация В.П. Селиванова и М.Н. Никитина (свежий вывих – в первые 10 дней после травмы, несвежий – от 10 до 28 дней, застарелый – свыше 28 дней) [4]. Все повреждения позвонка C₁₁ были нестабильными [1, 18] по классификации переломов зуба аксиса Anderson и D'Alonzo (1974). Пациенты обследованы в динамике с использованием клинико-неврологического осмотра, обзорной спондилографии шейного отдела позвоночника в 2 проекциях, МСКТ и МРТ краниовертебрального перехода.

Клинико-неврологическая картина была представлена следующими симптомами: болью в шейном отделе позвоночника (ШОП) и затылочной области; высокими сухожильными рефлексам; повышением тонуса в мышцах нижних и верхних конечностей; парезами в конечностях с разной степенью выраженности; патологическими рефлексам (симптом Бабинского); неустойчивостью в позе Ромберга при закрытых глазах (сенситивная атаксия). Данная симптоматика проверялась у пациентов с невыраженными парезами и без сопутствующей патологии, которая не позволяла провести данный тест. Данные симптомы представлены в таблице 1 с учётом их встречаемости.

При анализе клинико-неврологических проявлений выявлено, что первая группа пациентов имела более выраженный неврологический дефицит, хотя по международной функциональной классификации повреждений спинного мозга (ASIA/IMSOP), разработанной Американской ассоциацией спинальной травмы, и стандартам повреждения спинного мозга ISCSICI (International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury) данные пациенты по степени повреждения спинного мозга попали в группы D и E. При анализе полученных данных с учётом функциональной классификации

повреждений спинного мозга различий между первой и второй группами больных по степени повреждения спинного мозга не выявлено.

В первую хирургическую группу вошли пациенты, которые имели противопоказаний для наложения HALO-аппарата [1]: астенизация пациента, не позволяющая передвигаться с весом конструкции; заболевания (гнойничково-воспалительные) и повреждения мягких тканей и кости в местах установки чрескостных элементов и в области, находящейся под жилетом; психические заболевания в стадии обострения (декомпенсированная энцефалопатия); дефекты и переломы костей черепа.

Статистическая обработка проведена с определением непараметрических критериев и коэффициентов корреляции в программе SPSS 22.0.0. Для определения эффективности хирургического лечения были использованы: визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – для определения интенсивности боли в шейном отделе позвоночника; субъективная оценочная шкала Masrab с учётом её модификации; анкета Освестри (Index ODI) – для оценки качества жизни пациента; шкала Nurick – для определения регресса неврологической симптоматики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам комплексного обследования пациентам были определены показания к хирургическому лечению, к которым отнесено наличие неконсолидирующегося перелома зубовидного отростка C₁₁ позвонка 2-го типа со смещением костных фрагментов, компрессией спинного мозга на уровне краниовертебрального перехода с признаками атланта-аксиальной нестабильности.

Пациентам первой группы для устранения компрессии спинного мозга проведена одноэтапная декомпрессия позвоночного канала путём резекции дуги C₁ позвонка с частичной резекцией края затылочной отверстия и рассечением атланта-затылочной мембраны, последующей стабилизацией путём установки стабилизирующей скобы металлоконструкции с памятью формы за чешую затылочной кости и дугу C₁₁ позвонка. Второй группе больных в качестве первого этапа накладывали фиксирующий HALO-аппарат с целью устранения деформации и закрытой репозиции зубовидного отростка. Использование HALO-аппарата

Таблица 1
Клинико-неврологические проявления при посттравматических стенозах позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода с атланта-аксиальной нестабильностью и их встречаемость

Table 1
Clinical and neurological manifestations in posttraumatic stenosis of the spinal canal at the level of the craniovertebral transition with atlanto-axial instability and their occurrence

Группы пациентов	Симптомы при застарелых нестабильных повреждениях краниовертебрального перехода						
	Боль в ШОП	Боль в затылочной области	Высокие сухожильные рефлексy	Тонус в мышцах конечностей повышен	Двигательные нарушения (парезы)	Патологические рефлексy	Сенситивная атаксия
Первая группа (n = 7)	100 %	100 %	80 %	80 %	80 %	100 %	20 %
Вторая группа (n = 5)	100 %	100 %	90 %	90%	90 %	90 %	10 %

позволило в ближайшие 3 недели (средний срок фиксации в HALO-аппарате – $18 \pm 0,05$ дня) осуществить многоплоскостную репозицию костных фрагментов C_{II} , восстановить взаимоотношение анатомических структур позвоночника на краниовертебральном переходе.

Вторым этапом оперативного вмешательства проводилась декомпрессия позвоночного канала на краниовертебральном переходе за счёт резекции дуги C_I позвонка и частичной резекции затылочной кости с расширением большого затылочного отверстия и рассечением атланта-затылочной мембраны. Завершающим этапом операции выполнялась стабилизация путём установки стабилизирующей скобы металлоконструкции с памятью формы за чешую затылочной кости и дугу C_{II} позвонка.

При оценке эффективности хирургического лечения пациентов в обеих группах использованы: шкала ВАШ – для определения интенсивности боли в шейном отделе позвоночника; индекс Освестри – для оценки качества жизни; субъективная шкала Macnab – для оценки результатов хирургического лечения (табл. 2, 3)

При анализе полученных данных меньшая интенсивность болевого синдрома выявляется у больных второй группы. Определена значимая положительная корреляционная взаимосвязь эффективности лечения по оценке показателя боли в шейном отделе позвоночника.

При оценке качества жизни пациентов с использованием индекса Освестри до операции выявлено его увеличение у пациентов во второй группе ($79,3 \pm 1,1$), обусловленное снижением мобильности

пациента по причине громоздкости HALO-аппарата. Через 3 и 12 месяцев после операции качество жизни у пациентов второй группы улучшается в сравнении с пациентами первой группы. Выявлена положительная взаимосвязь эффективности лечения по оценке качества жизни пациентов через 3 и 12 месяцев ($p < 0,042$) во второй группе.

При анализе хирургического лечения у оперированных больных по шкале Macnab в 80 % случаев получены хорошие результаты. У больных второй группы хорошие результаты получены в 71,4 % случаев. Во второй группе пациентов не получено неудовлетворительных результатов, в отличие от первой.

Клинический пример

Больной Б., 1971 г. р. Автодорожная травма от 21.12.2013 г. Находясь на пассажирском сиденье, в результате переворота автомобиля получил закрытую травму шейного отдела позвоночника в области краниовертебрального перехода. С места ДТП бригадой скорой медицинской помощи был доставлен в БСМП г. Ангарска. После проведённого обследования пациенту установлен диагноз: перелом зубовидного отростка C_{II} позвонка 2-го типа. Было проведено скелетное вытяжение за теменные бугры в течение 1,5 мес., затем – внешняя фиксация торакокраниальной повязкой на 2 мес. с последующей иммобилизацией воротником Philadelphia на 6 мес. Для дальнейшего лечения пациент был направлен в ИНЦХТ. На момент осмотра пациента беспокоят боли разлитого характера в затылочной области и шейном отделе позвоночника. При неврологическом осмотре выявлены слабость и

Таблица 2
Динамика болевого синдрома в шейном отделе позвоночника по ВАШ у оперированных больных
Dynamics of pain syndrome in the cervical spine in the operated patients according to VAS

Группы пациентов	Интенсивность боли по ВАШ, мм		
	До операции	Через 3 мес. после операции	Через 12 мес. после операции
Первая группа (n = 7)	7,2 ± 1,2	3,3 ± 0,7	3,2 ± 0,5
Вторая группа (n = 5)	5,3 ± 1,0	2,4 ± 0,5	2,1 ± 0,6*

Примечание. * – различия статистически значимы при $p < 0,007$.

Таблица 3
Динамика индекса Освестри у оперированных больных (n = 12)
Dynamics of Oswestry index in the operated patients (n = 12)

Группы пациентов	Индекс Освестри		
	До операции	Через 3 мес. после операции	Через 12 мес. после операции
Первая группа (n = 7)	75,2 ± 1,3	25,3 ± 0,8	23,2 ± 0,3
Вторая группа (n = 5)	79,3 ± 1,1	21,4 ± 0,7	20,1 ± 0,7

Таблица 4
Ближайшие результаты хирургического лечения у оперированных больных по шкале Macnab
Short-term results of surgical treatment in the operated patients according to Macnab scale

Группы пациентов	Результаты хирургического лечения по модифицированной шкале Macnab			
	Отличные	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные
Первая группа (n = 7)	–	5 (71,4 %)	1 (14,28 %)	1 (14,28 %)
Вторая группа (n = 5)	–	4 (80 %)	1 (20 %)	–

ограничение движений в левой верхней конечности, боли в правом надплечье, высокие сухожильные рефлексы, повышенный мышечный тонус нижних конечностей, патологические рефлексы (симптом Бабинского с 2 сторон), сенситивная атаксия. В момент травмы, со слов пациента, был эпизод потери чувствительности в дистальных отделах верхних и нижних

конечностей. Тазовых расстройств не отмечено. После комплексного обследования и проведения МСКТ, МРТ шейного отдела позвоночника краниовертебрального перехода пациенту был установлен диагноз: неконсолидирующийся перелом зубовидного отростка C_{II} позвонка 2-го типа со смещением костных фрагментов и передней компрессией спинного мозга. Посттрав-



а



б



в



г

Рис. 1. Больной Б.: **а** – сагиттальная реконструкция КТ шейного отдела позвоночника до оперативного лечения; **б, в** – этапная репозиция перелома зубовидного отростка C_{II} со смещением в HALO-аппарате; **г** – задняя декомпрессия и стабилизация металлоконструкцией с памятью формы после репозиции костных отломков.

Fig. 1. Patient B.: **a** – preoperative multi-layer CT of the cervical spine; **б, в** – staged reposition of odontoid bone fracture with dislocation fixated in HALO-device; **г** – back stabilization with shape memory metal implant after the reposition.

матический стеноз позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода. Радикулопатия C₂ слева. Синдром цервикокраниалгии. Выраженный болевой и мышечно-тонический синдромы. Пациенту проведено оперативное лечение. Первым этапом выполнено наложение HALO-аппарата, осуществлены закрытое вправление и репозиция костных отломков зубовидного отростка C_{II} позвонка с восстановлением анатомо-топографических взаимоотношений на краниовертебральном переходе. На контрольных рентгенограммах ось позвоночника и сагиттальный баланс восстановлены (рис. 1б, в).

Вторым этапом проведена стабилизация перелома зубовидного отростка металлоконструкцией с памятью формы, которая осуществлена за дуги C_{II} позвонка и чешую затылочной кости из двух фрезевых отверстий. Пациент активизирован на 2-е сутки после хирургического лечения, HALO-аппарат демонтирован, фиксация шеи и краниовертебрального перехода осуществлена воротником Шанца. Пациент выписан из стационара на 7-е сутки после хирургического вмешательства в удовлетворительном состоянии. В неврологическом статусе достигнут практически полный регресс болевого и корешкового синдромов. Восстановлены объём движений и сила в левой верхней конечности. При контрольном обследовании через год после операции движения в шейном отделе позвоночника не ограничены. Регресс неврологической симптоматики стойкий. На МСКТ шейного отдела позвоночника и области краниовертебрального перехода полная консолидация перелома зубовидного отростка C_{II} позвонка (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Декомпрессия структур позвоночного канала (спинной мозг, дуральный мешок, корешки) при посттравматическом стенозе краниовертебральной зоны важная проблема в нейрохирургии, травматологии и ортопедии. По нашему мнению, необходимо отдавать предпочтение двухэтапному лечению этой сложной патологии с наложением HALO-аппарата, закрытой репозицией перелома C_{II} и восстановлением анатомо-топографических взаимоотношений с последующим выполнением второго этапа – открытой декомпрессии позвоночного канала и дурального мешка с окципитоспондилодезом. Хороший фиксирующий результат получен от применения скобы с эффектом памяти формы. При анализе полученных можно утверждать о высокой эффективности применения HALO-аппарата, позволяющего исключить вторичное смещение костных фрагментов и повреждения невральных структур при хирургическом вмешательстве. Нами выявлена меньшая интенсивность болевого синдрома у больных второй группы, обусловленная восстановлением оси позвоночника и анатомо-топографических взаимоотношений в правильном конгруэнтном положении в области краниовертебрального перехода на фоне HALO-тракционного лечения первым этапом и внешней жёсткой фиксации в повреждённом сегменте. Определена значимая положительная корреляционная взаимосвязь эффективности лечения по оценке показателя боли в шейном отделе позвоночника

($p < 0,007$). Анализ исходов хирургического лечения пациентов позволил установить основные факторы патологических изменений, устранение которых и определяет анатомо-функциональные исходы. Так, в первой группе у 2 из 7 больных, которым проведено декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство с использованием погружных металлоконструкций, по данным рентгенологических методов исследования, не удалось достичь восстановления нормальных взаимоотношений анатомических структур в указанной зоне. В связи с этим сохраняющаяся деформация зубовидного отростка обусловила дальнейшую компрессию передних отделов спинного мозга, а в послеоперационном периоде сохранялась клиника цервикальной миелопатии в виде незначительных проводниковых расстройств. Высокий процент хороших и удовлетворительных результатов у оперированных пациентов второй группы можно объяснить, что на этапе HALO-тракционного лечения восстанавливается ось и правильное взаимоотношение анатомических структур краниовертебрального перехода при нестабильных неконсолидирующихся переломах атлантоаксиального сочленения. Создаётся внешняя жёсткость фиксации перед вторым открытым этапом хирургического лечения, которая позволяет избегать интраоперационных осложнений на момент анестезиологического пособия и при декомпрессии и стабилизации повреждённого сегмента C_I-C_{II} позвонка металлоконструкцией с памятью формы на фоне нестабильного повреждения в атланто-аксиальном сочленении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внеочаговый спондилосинтез: методические рекомендации по использованию новой медицинской технологии / Под ред. В.В. Рериха. – Новосибирск: ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий», 2009. – С. 16.
2. Епифанцев А.Г., Махамбаев Г.Д., Бейсенов Б.О., Ковалев Е.А., Чабдаров Н.У. Хирургическое лечение осложненных повреждений верхнешейного отдела позвоночника // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2011. – № 4 (25). – С. 4–10.
3. Косичкин М.М., Гришина Л.П., Шапиро Д.М. Инвалидность вследствие травматического поражения спинного мозга, медико-социальная экспертиза и реабилитация // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 1999. – № 1. – С. 9–15.
4. Луцки А.А., Раткин И.К., Никитин М.Н. Краниовертебральные повреждения и заболевания. – Новосибирск, 1998. – 552 с.
5. Михайловский М.В. Деформации позвоночника при нейрофиброматозе: обзор литературы // Хирургия позвоночника. – 2005. – № 3. – С. 45–55.
6. Морозов И.Н., Млявых С.Г. Эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (обзор) // Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – С. 157–159.
7. Моисеенко В.А., Сапаев А.В., Ермошкин А.Е. Редкий вариант конструктивной аномалии C2 позвонка // Хирургия позвоночника. – 2009. – № 2. – С. 35–37.
8. Норкин И.А., Баратов А.В., Федонников А.С., Акимова Т.Н., Семенова С.В., Паланчук Б.А., Бажанов С.П. Значимость анализа медико-социальных параметров

травм позвоночника в организации специализированной медицинской помощи // Хирургия позвоночника. – 2014. – № 3. – С. 95–100. – doi: 10.14531/ss2014.3.95-100.

9. Раткин И.Н., Луцик А.А., Бондаренко Г.Ю. Хирургическое лечение застарелых травматических повреждений верхних шейных позвонков // Хирургия позвоночника. – 2004. – № 3. – С. 26–32.

10. Рамих Э.А. Повреждения верхнего шейного отдела позвоночника: диагностика, классификации, особенности лечения // Хирургия позвоночника. – 2005. – № 1. – С. 25–44.

11. Рерих В.В., Жеребцов С.В. Хирургическое лечение нестабильных повреждений позвонка С2 // Хирургия позвоночника. – 2004. – № 3. – С. 20–25.

12. Рябых С.О., Шушарина В.Л., Очирова П.В., Третьякова А.Н., Рябых Т.В. Снижение периоперационного риска при вертебрологических операциях у пациентов с наследственными заболеваниями соединительной ткани // Гений ортопедии. – 2015. – № 4. – С. 48–52. – doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-48-52

13. Сивцева С.А. Особенности оказания медицинской помощи (в зависимости от этиологии повреждающего агента) при массовом поступлении пострадавших с болевыми синдромами вследствие различных травм // Русский медицинский журнал. – 2016. – № 25. – С. 1687–1693.

14. Татаринцев А.П., Руденко В.В., Рзаев Д.А., Пудовкин И.Л. Лечение нестабильных поражений верхнешейного отдела позвоночника // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 3 (49). – С. 111–113.

15. Apfelbaum RI, Lonser RR, Veres R, Casey A. (2000). Direct anterior screw fixation for recent and remote odontoid fractures. *J Neurosurg Spine*, 93 (2), 227-236

16. Buchholz AL, Morgan SL, Robinson LC, Frankel BM. (2015). Minimally invasive percutaneous screw fixation of traumatic spondylolisthesis of the axis. *J Neurosurgery Spine*. 22 (5), 459-465. doi: 10.3171/2014.10.SPINE131168.

17. Dailey AT, Hart D, Finn MA, Schmidt MH, Apfelbaum RI. (2010). Anterior fixation of odontoid fractures in an elderly population Clinical article. *J Neurosurg Spine*, 12 (1), 1-8

18. Du JY, Aichmair A, Kueper J, Wright T, Lebl DR. (2015). Biomechanical analysis of screw constructs for atlantoaxial fixation in cadavers: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*, 22 (2), 151-161. doi: 10.3171/2014.10.SPINE13805.

19. Hadley MN, Dickman CA, Browner CM, Sonntag VK. (1989). Acute axis fractures: a review of 229 cases. *J Neurosurgery*, 71 (5), 642-647.

20. Ryu JI, Bak KH, Kim JM, Chun HJ. (2017). Comparison of transarticular screw fixation and C1 lateral mass-C2 pedicle screw fixation in patients with rheumatoid arthritis with atlantoaxial instability. *World Neurosurgery*, 9, 179-185. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.028

REFERENCES

1. Rerikh VV. (Ed). (2009). Extrafocal spondylosynthesis: guidelines for the new medical technology [Vneochagovyy spondilosintez: metodicheskie rekomendatsii po ispol'zovaniyu novoy meditsinskoy tekhnologii]. Novosibirsk, 16 p. (In Russ.)

2. Epifantsev AG, Makhambayev GD, Beysenov BO, Kovalev EA, Chabdarov NU. (2011). Surgical treatment of complicated injuries of the upper cervical spine [Khirurgicheskoe lechenie oslozhnennykh povrezhdeniy verkhnesheynogo otdela pozvonochnika]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*, 4 (25), 4-10. (In Russ.)

3. Kosichkin MM, Grishina LP, Shapiro DM. (1999). Disability due to traumatic spinal cord injury, medicosocial examination and rehabilitation [Invalidnost' vsledstvie travmaticheskogo porazheniya spinnogo mozga, mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya]. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*, (1), 9-15. (In Russ.)

4. Lutsik AA, Ratkin IK, Nikitin MN. (1998). Craniovertebral injuries and diseases [Kraniovertebral'nye povrezhdeniya i zabolevaniya]. Novosibirsk, 552 p. (In Russ.)

5. Mikhailovskiy MV. (2005). Spinal deformations at neurofibromatosis: review of literature [Deformatsii pozvonochnika pri neyrofibromatoze: obzor literatury]. *Khirurgiya pozvonochnika*, (3), 45-55. (In Russ.)

6. Morozov IN, Mlyavykh SG. (2011). Epidemiology of vertebro-cerebrospinal injury (review) [Epidemiologiya pozvonochno-spinnomozgovoy travmy (obzor)]. *Meditinskiy al'manakh*, 4 (17), 157-159 (In Russ.)

7. Moiseenko VA, Sapaev AV, Ermoshkin AE. (2009). Rare variant of structural anomaly of C2 vertebra [Redkiy variant konstruktivnoy anomalii S2 pozvonka]. *Khirurgiya pozvonochnika*, (2), 35-37.

8. Norkin IA, Baratov AV, Fedonnikov AS, Akimova TN, Semenova SV, Palanchuk BA, Bazhanov SP. The importance of the analysis of medical and social parameters of spinal traumas in the organization of specialized medical care [Znachimost' analiza mediko-sotsial'nykh parametrov travm pozvonochnika v organizatsii spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi]. *Khirurgiya pozvonochnika*, (3), 95-100. doi: 10.14531/ss2014.3.95-100 (In Russ.)

9. Ratkin IN, Lutsik AA, Bondarenko GYu. (2004). Surgical treatment of chronic traumatic injuries of the upper cervical vertebrae [Khirurgicheskoe lechenie zastarelykh travmaticheskikh povrezhdeniy verkhnikh sheynykh pozvonkov]. *Khirurgiya pozvonochnika*, (3), 26-32. (In Russ.)

10. Ramikh EA. (2005). Injuries of the upper cervical spine: diagnostics, classification, treatment features [Povrezhdeniya verkhnego sheynogo otdela pozvonochnika: diagnostika, klassifikatsii, osobennosti lecheniya]. *Khirurgiya pozvonochnika*, (1), 25-44. (In Russ.)

11. Rerikh VV, Zherebtsov SV. (2004). [Khirurgicheskoe lechenie nestabil'nykh povrezhdeniy pozvonka C2]. *Khirurgiya pozvonochnika*, (3), 20-25. (In Russ.)

12. Ryabykh SO, Shusharina VL, Ochirova PV, Tretyakova AN, Ryabykh TV. (2015). Reduction of perioperative risk in vertebrological surgeries in patients with hereditary diseases of connective tissue [Snizhenie perioperatsionnogo riska pri vertebrologicheskikh operatsiyakh u patsientov s nasledstvennymi zabolevaniyami soedinitel'noy tkani]. *Geniy ortopedii*, (4), 48-52. doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-48-52 (In Russ.)

13. Sivtseva SA. (2016). Features of delivery of health care (depending on the etiology of the damaging agent) at huge admission of patients with pain syndromes due to various traumas [Osobennosti okazaniya meditsinskoy pomoshchi (v zavisimosti ot etiologii povrezhdayushchego agenta) pri massovom postuplenii

postradavshikh s bolevymi sindromami vsledstvie razlichnykh travm]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, (25), 1687-1693. (In Russ.)

14. Tatarintsev AP, Rudenko VV, Rzaev DA, Pudovkin IL. (2008). Treatment of unstable injuries of the upper cervical spine [Lechenie nestabil'nykh porazheniy verkhnesheynogo otdela pozvonochnika]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 3 (49), 111-113. (In Russ.)

15. Apfelbaum RI, Lonser RR, Veres R, Casey A. (2000). Direct anterior screw fixation for recent and remote odontoid fractures. *J Neurosurg Spine*, 93 (2), 227-236

16. Buchholz AL, Morgan SL, Robinson LC, Frankel BM. (2015). Minimally invasive percutaneous screw fixation of traumatic spondylolisthesis of the axis. *J Neurosurgery Spine*. 22 (5), 459-465. doi: 10.3171/2014.10.SPINE131168.

17. Dailey AT, Hart D, Finn MA, Schmidt MH, Apfelbaum RI. (2010). Anterior fixation of odontoid fractures in an elderly population Clinical article. *J Neurosurg Spine*, 12 (1), 1-8

18. Du JY, Aichmair A, Kueper J, Wright T, Lebl DR. (2015). Biomechanical analysis of screw constructs for atlantoaxial fixation in cadavers: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*, 22 (2), 151-161. doi: 10.3171/2014.10.SPINE13805.

19. Hadley MN, Dickman CA, Browner CM, Sonntag VK. (1989). Acute axis fractures: a review of 229 cases. *J Neurosurgery*, 71 (5), 642-647.

20. Ryu JI, Bak KH, Kim JM, Chun HJ. (2017). Comparison of transarticular screw fixation and C1 lateral mass-C2 pedicle screw fixation in patients with rheumatoid arthritis with atlantoaxial instability. *World Neurosurgery*, 9, 179-185. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.028

Сведения об авторах

Потапов Виталий Энгельсович – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1) ● <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Кожкарёва Зинаида Васильевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-46) ● <http://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1) ● <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Склярёнок Оксана Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-46; e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-1077-7369>

Ларионов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1) ● <http://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Животенко Александр Петрович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-46; e-mail: sivotenko1976@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Горбунов Анатолий Владимирович – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: a.v.gorbunov58@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-1352-0502>

Глотов Сергей Дмитриевич – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1)

Information about the authors

Vitaliy E Potapov – Cand. Sc. (Med.), Head of Neurosurgical Unit, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1) ● <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Zinaida V. Koshkareva – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-46) ● <https://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedy and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education ((664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1) ● <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Oksana V. Sklyarenko – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-46; e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-1077-7369>

Sergey N. Larionov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1) ● <http://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Aleksandr P. Zhivotenko – Junior Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-46; e-mail: sivotenko1976@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Anatoly V. Gorbunov – Neurosurgeon at the Neurosurgical Unit, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: a.v.gorbunov58@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-1352-0502>

Sergey D. Glotov – Neurosurgeon at the Neurosurgical Unit, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1)

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.10

УДК 616:616.33-006.6

Горбунова Е.А.^{1,2}, Медведева Н.Н.¹, Филькин Г.Н.^{1,2}

Соматометрические и индексные показатели в оценке физического статуса больных раком желудка

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия)

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16, Россия)

Резюме

Целью исследования явилось изучение особенностей физического здоровья больных раком желудка, выявление маркеров-предикторов развития рака желудка.

Материалы и методы. В статье представлены данные обследования 150 больных раком желудка. Исследование проводили на базе отделения онкоабдоминальной хирургии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в период с 2016 по 2017 гг. Проводилось антропометрическое обследование пациентов различных возрастных групп с верифицированным раком желудка, подлежащих оперативному лечению. Осуществлена оценка физического статуса больных раком желудка в разных возрастных группах, рассчитаны индекс массы тела, индекс J.M. Tanner (1968), в соответствии с которым определяли тип полового диморфизма. Для сравнения были взяты данные распределения здоровых мужчин и женщин в популяции Красноярского края.

Результаты исследования. Получены маркеры для оценки физического статуса больных раком желудка: повышенная масса тела и ожирение, инверсия пола у мужчин II периода зрелого возраста и пожилого возраста в сторону гинекоморфии, у женщин II периода зрелого возраста – в сторону мезоморфии.

Выводы. Данные маркеры совместно с уже известными факторами риска развития рака желудка позволяют выявлять среди населения группы по повышенному риску развития рака желудка на этапе всеобщей диспансеризации.

Ключевые слова: рак желудка, антропометрия, физический статус, индекс массы тела, биомаркер, соматотип

Для цитирования: Горбунова Е.А., Медведева Н.Н., Филькин Г.Н. Соматометрические и индексные показатели в оценке физического статуса больных раком желудка. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 77-81, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.10.

Somatometric and Index Indicators for Assessing the Physical State of Patients with Gastric Cancer

Gorbunova E.A.^{1,2}, Medvedeva N.N.¹, Filkin G.N.^{1,2}

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)

² Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky (ul. 1-ya Smolenskaya 16, Krasnoyarsk 660133, Russian Federation)

Abstract

The purpose of the research was to study physical health of patients with gastric cancer, the identification of markers-predictors of gastric cancer.

Material and methods. This article presents the results of a survey with 150 patients diagnosed with stomach cancer. The research was conducted on the basis of the department of oncoabdominal surgery of Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Hospital named after A.I. Kryzhanovskiy in the period from 2016 to 2017. Patients with established gastric cancer, awaiting for surgical treatment, were examined using anthropometric methods of research. We evaluated the physical status of patients of different age diagnosed with stomach cancer. We also calculated body mass index and Tanner's index of sexual dimorphism (1968), according to the last we determined the type of gender dimorphism. Distribution of healthy men and women in the population of the Krasnoyarsk Territory was taken for comparison.

Results. We have obtained the following markers: overweight and obesity, sex inversion in men of the II period of adulthood and the elderly to gynecomorphy, and in women of the II period of adulthood – to mesomorphy.

Conclusions. These markers are used for assessment of the physical status of patients with stomach cancer. They, together with the already known risk factors of gastric cancer development, will help to identify groups with an increased risk for gastric cancer development at the stage of medical examination of the population.

Key words: gastric cancer, anthropometry, physical status, body mass index, biomarker, somatotype

For citation: Gorbunova E.A., Medvedeva N.N., Filkin G.N. Somatometric and index indicators for assessing the physical state of patients with gastric cancer. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 77-81, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.10.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак желудка (РЖ), несмотря на снижение показателей заболеваемости в течение последних десятилетий, остаётся актуальной проблемой для всего человечества и занимает третье место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире [7]. В 2012 г., по данным ВОЗ, в мире было выявлено около 1 млн случаев рака желудка [7]. В России рак желудка занимает 6-е место в структуре общей онкологической заболеваемости, в 2016 г. диагностировано около 35000 новых случаев заболевания, в том числе в Красноярском крае – 723 [1, 4]. Заболевают в основном представители пожилого возраста. Мужчины болеют чаще, чем женщины. В структуре смертности от злокачественных заболеваний в России наибольший удельный вес после опухолей бронхов, трахеи, лёгких составляют опухоли желудка (10,3 %) [1, 7].

Основными этиологическими факторами развития рака желудка на сегодняшний день являются: хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*; инфицирование вирусом Эпштейна – Барр; погрешности в питании; ожирение; резекция желудка в анамнезе; генетические факторы, в частности синдром наследственного рака желудка диффузного типа, пернициозная анемия, наследственные синдромы, сопровождаемые полипозом желудочно-кишечного тракта; предраковые заболевания и изменения слизистой желудка, такие как аденоматозные полипы желудка, болезнь Менетрие, пищевод Баррета, дисплазия желудочного эпителия, кишечная метаплазия [2, 6, 8].

Для определения времени и причин развития злокачественных заболеваний врач может использовать чёткие нормативные показатели здоровья, так называемые биомаркеры, которые характеризуются количественно и доступны в использовании. Биомаркер – это измеряемое событие, происходящее в биологической системе, в частности в организме человека. Далее это явление интерпретируется как отражение общего состояния организма, как индикатор здоровья или риска возникновения заболевания [5, 9].

Коллективом учёных ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в результате выполнения государственного задания «Система маркеров для оценки соматонейропсихологического статуса здорового человека» определены следующие маркеры физического статуса здорового человека: индекс массы тела; индекс полового диморфизма (ИПД) J.M. Tanner; индекс W.L. Rees – H.J. Eysenck; абсолютная и относительная жировая масса тела; уровень основного обмена; величина фазового угла; коэффициент скорости старения [3, 5].

Оценка физического статуса больных раком желудка представляет интерес с точки зрения

выявления предикторов в развитии данного заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей физического здоровья больных раком желудка, выявление маркеров-предикторов развития рака желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения онкоабдоминальной хирургии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». Проводилось антропометрическое обследование пациентов с верифицированным раком желудка, получивших оперативное лечение в 2016–2017 гг. (определяли длину, массу тела, диаметр плеч, диаметр таза). Обследование проводили с помощью ростомера, напольных весов, толстого циркуля. У всех обследуемых пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Обследуемые пациенты распределены на группы: группа М1 – мужчины II периода зрелого возраста; группа М2 – мужчины пожилого возраста; группа Ж1 – женщины II периода зрелого возраста; группа Ж2 – женщины пожилого возраста.

Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по индексу Кетле-II ($I = P / L^2$), где I – ИМТ; P – масса тела, кг; L – длина тела, см. Также рассчитывался индекс J.M. Tanner (1968) ($3 \times$ диаметр плеч (см) – диаметр таза (см)) с последующим определением морфотипа (гинекоморфия, мезоморфия, андроморфия).

Анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [Q_{25} – Q_{75}], среднего арифметического, стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); данные качественных признаков – в виде абсолютных значений, процентных долей. Для оценки различий использовали непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 150 больных раком желудка в возрасте от 28 до 78 лет: 69 (46 %) мужчин, 81 (54 %) женщина. Средний возраст больных составил $61 \pm 11,4$ года. По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: I стадия заболевания диагностирована у 25 (16,7 %) пациентов, II стадия – у 46 (30,6 %), III стадия – у 55 (36,7 %), IV стадия – у 24 (16 %).

Все обследуемые пациенты были распределены по возрастным группам, согласно схеме возрастной периодизации онтогенеза человека, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва, 1965) (табл. 1).

Полученные нами данные по распределению больных раком желудка по возрастным группам не противоречат литературным данным. Большинство обследуемых пациентов – это представители пожилого возраста (54 %).

Медиана массы тела у мужчин – 77,0 [69,0; 84,0] кг, медиана роста – 174,0 [168,0; 177,5] см. У женщин медиана массы тела – 69,0 [60,0; 81,0] кг, медиана роста – 159,0 [156,0; 163,0] см.

По данным многочисленных исследований, ожирение и повышенный ИМТ являются предикторами риска развития многих заболеваний, в том числе и рака желудка [2]. Мы осуществили распределение больных раком желудка по ИМТ, согласно классификации ВОЗ (1997). Полученные данные представлены в таблице 2.

Наиболее редко встречались пациенты с дефицитом массы тела: 4,3 % мужчин и 6,2 % женщин. Доля мужчин больных раком желудка с нормальной массой тела составила 39,1 %, доля женщин – 24,7 %. В исследуемой выборке преобладали пациенты с избыточной массой тела и различными степенями ожирения: доля мужчин с повышенным ИМТ составила 56,6 %, доля женщин – 69,1 %. Полученные данные подтверждают, что ожирение и избыточную

массу тела можно расценивать как фактор риска в развитии рака желудка.

Согласно указанной формуле, был рассчитан индекс полового диморфизма J.M. Tanner (1968) у больных раком желудка. В таблице 3 представлено распределение мужчин и женщин зрелого и пожилого возрастов, больных раком желудка II периода, и в популяции (Синдеева Л.В., 2004) по индексу J.M. Tanner.

Среди мужчин, больных раком желудка, в обеих возрастных группах преобладают представители с инверсией пола. В 60 % случаев среди мужчин II периода зрелого возраста и в 65,5 % случаев среди мужчин пожилого возраста встречались представители гинекоморфного типа телосложения. В 50 % случаев среди женщин II периода зрелого возраста встречались представительницы мезоморфного типа телосложения, в 37,5 % – представительницы гинекоморфного типа. Среди пациенток пожилого возраста большинство были представительницами гинекоморфного типа телосложения (46,9 %). В популяции мужчин инверсия пола наблюдается реже, тогда как среди обследуемых нами мужчин, больных раком желудка, в основном встречались представители с инверсией пола ($p < 0,0005$). Статистически значимых

Таблица 1
Распределение больных раком желудка согласно схеме возрастной периодизации

Distribution of patients with gastric cancer according to the scheme of age periodization

Возрастной период	Возраст, лет		Количество обследуемых пациентов (n = 150)			
	Мужчины	Женщины	Мужчины		Женщины	
			n	%	n	%
Зрелый возраст, I период	22–35	21–35	0	0	4	4,9
Зрелый возраст, II период	36–60	36–55	30	43,5	16	19,7
Пожилой возраст	61–74	56–74	32	46,4	49	60,6
Старческий возраст	75–90	75–90	7	10,1	12	14,8

Таблица 2
Распределение больных раком желудка в зависимости от ИМТ (ВОЗ, 1997)

Distribution of patients with gastric cancer depending on BMI (WHO, 1997)

Категории ИМТ	Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%
Дефицит массы тела (16–18,5)	3	4,3	5	6,2
Нормальная масса тела (18,5–24,99)	27	39,1	20	24,6
Избыточная масса тела (25–30)	29	42,0	28	34,6
Ожирение (30 и более)	10	14,6	28	34,6

Таблица 3
Распределение больных раком желудка и в популяции по индексу полового диморфизма

Distribution of patients with gastric cancer and in the population by the index of sexual dimorphism

Тип полового диморфизма	M1 (n = 30), %	Ж1 (n = 16), %	M2 (n = 32), %	Ж2 (n = 49), %	Популяция здоровых мужчин (n = 1713), %	Популяция здоровых женщин (n = 2270), %
Андроморфный тип	3,3	12,5	6,3	16,4	55,9	14,4
Гинекоморфный тип	60,0	37,5	65,6	46,9	16,9	58,2
Мезоморфный тип	36,7	50,0	28,1	36,7	27,2	27,4

различий по частоте встречаемости женщин разных морфотипов не выявлено.

Осуществлено распределение обследуемых больных раком желудка с повышенным значением ИМТ по типу полового диморфизма J.M. Tanner (1968). Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4
Распределение больных раком желудка с повышенным ИМТ и ожирением по типу полового диморфизма

Table 4
Distribution of patients with gastric cancer with increased BMI and obesity by type of sexual dimorphism

Тип полового диморфизма	Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%
Андроморфный тип	2	5,1	12	21,4
Гинекоморфный тип	19	48,7	23	41,1
Мезоморфный тип	18	46,2	21	37,5

Примечание. Различия статистически значимы при $p < 0,001$.

Показано, что среди мужчин и женщин, больных раком желудка, с повышенной массой тела и ожирением преобладают представители гинекоморфного типа телосложения: 48,7 % случаев среди мужчин, 41,1 % – среди женщин. Также среди обследуемых пациентов характерен высокий процент встречаемости представителей мезоморфного типа телосложения (46,2 % случаев среди мужчин, 37,5 % – среди женщин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования выявлено, что для больных раком желудка характерны избыточная масса тела и ожирение; инверсия пола у мужчин в сторону гинекоморфии, у женщин – в сторону мезоморфии. Таким образом, данные показатели, а именно ИМТ и индекс полового диморфизма (ИПД), можно использовать в клинической практике на этапе всеобщей диспансеризации. Сочетание выявленных маркеров совместно с уже известными факторами риска развития рака желудка позволит выявлять среди населения группы повышенного риска развития рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). – М., 2017. – 250 с.
- Маев И.В., Андреев Д.Н. Рак желудка: факторы риска и возможности канцеропревенции // *Consilium medicum*. – 2014. – Т. 16, № 12. – С. 45–50.
- Медведева Н.Н., Николаев В.Г., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В., Романенко А.А., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Оценка соматонейропсихологического здоровья человека // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2016. – № 3. – С. 73–80.
- Модестов А.А., Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Клименок Н.П., Гаас Е.Н. Онкологическая за-

болеваемость в Красноярском крае // *Российский онкологический журнал*. – 2016. – Т. 21, № 1-2. – С. 76–81.

- Николаев В.Г., Медведева Н.Н., Шульмин А.В., Синдеева Л.В., Деревцова С.Н. Биофизические маркеры и их роль в оценке физического статуса // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2013. – № 6. – С. 30–32.
- Correa P. (1996). Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5 (6), 477-481.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Fock KM. (2014). Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 40 (3), 250-260. doi: 10.1111/apt.12814
- Tanner JM. (1951). Current advances in the study of physique: photogrammetric anthropometry and an androgyny scale. *Lancet*, 1 (6654), 574-579.

REFERENCES

- Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. (2017). Malignant neoplasms in Russian Federation (morbidity and mortality) [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii (zabolevaemost' i smertnost')*]. Moskva, 250 p. (In Russ.)
- Maev IV, Andreev DN. (2014). Gastric cancer: risk factors and the possibilities of cancer prevention [*Rak zheludka: faktory riska i vozmozhnosti kantseropreventsiy*]. *Consilium medicum*, 16 (12), 45-50. (In Russ.)
- Medvedeva NN, Nikolaev VG, Derevtsova SN, Sindeeva LV, Romanenko AA, Petrova MM, Shnayder NA, Shulmin AV. (2012). Evaluation of somatoneuropsychological human health [Otsenka somatoneuropsikhologicheskogo zdorov'ya cheloveka]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*, (3), 73-80. (In Russ.)
- Modestov AA, Safontsev IP, Zukov RA, Slepov EV, Klimenok NP, Gaas EN. (2016). Cancer incidence in the Krasnoyarsk Krai [Onkologicheskaya zabolevaemost' v Krasnoyarskom krae]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*, 21 (1-2), 76-81 (In Russ.)
- Nikolaev VG, Medvedeva NN, Shul'min AV, Sindeeva LV, Derevtsova SN. (2013). Biophysical markers and their role in the assessment of human physical status [Biofizicheskie markery i ikh rol' v otsenke fizicheskogo statusa]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, (6), 30-32. (In Russ.)
- Correa P. (1996). Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5 (6), 477-481.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Fock KM. (2014). Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 40 (3), 250-260. doi: 10.1111/apt.12814
- Tanner JM. (1951). Current advances in the study of physique: photogrammetric

Сведения об авторах

Горбунова Екатерина Александровна – аспирант кафедры анатомии и гистологии человека, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-онколог, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16; e-mail: opium-100@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5297-5980>

Медведева Надежда Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии и гистологии человека, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: medvenad@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-7757-6628>

Филькин Геннадий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: zukov.ra@krasgmu.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-2132-9927>

Information about the authors

Ekaterina A. Gorbunova – Postgraduate at the Department of Human Anatomy and Histology, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Oncologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky (660133, Krasnoyarsk, ul. 1-ya Smolenskaya, 16; e-mail: opium-100@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5297-5980>

Nadezhda N. Medvedeva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (660022, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyaka, 1; e-mail: medvenad@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-7757-6628>

Gennady N. Filkin – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Oncology and Radiation Therapy with the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (660022, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyaka, 1; e-mail: zukov.ra@krasgmu.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-2132-9927>

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ OCCUPATIONAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.11

УДК 616-009.66-071

Васильева Л.С., Сливницына Н.В., Лахман О.Л., Шевченко О.И.

Возможности применения современных нейрофизиологических методов в диагностике вибрационной болезни

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»
(665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3, Россия)

Резюме

Вибрационная болезнь (ВБ) является одной из ведущих патологий в структуре профзаболеваний. На сегодняшний день необходимо более детальное изучение патогенеза и расширение возможностей диагностики ВБ. Цель исследования – определение диагностической ценности стабилотрии, количественного сенсорного тестирования и нейроэнергокартирования при ВБ, связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

Методы исследования. Были обследованы две группы пациентов: первая – 50 человек с ВБ, связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (возраст $48,7 \pm 3,1$ года), вторая 30 человек, не контактирующие с вибрацией (возраст $49,1 \pm 2,8$ года). Проведены исследования функции равновесия, определение уровня постоянного потенциала мозга по 12 стандартным отведениям и определение температурной и болевой чувствительности. Статистическая обработка результатов проведена при помощи программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. При ВБ вертикальное положение пациентов более неустойчиво, чем у пациентов, не контактирующих с вибрацией. У пациентов с ВБ отмечается повышение порога холодовой чувствительности и снижение порога тепловой чувствительности и тепловой боли, по сравнению с группой контроля. По полученным данным повышенный уровень постоянного потенциала у пациентов с ВБ наблюдается в центральном ($22,7$ ($12,6$; $30,7$) мВ) и правом центральном ($20,4$ ($11,5$; $27,1$) мВ) отведениях, а также средний уровень постоянного потенциала в этой группе является повышенным – $17,1$ ($8,4$; $25,8$) мВ.

Заключение. Результаты свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс нейросенсорного комплекса, объединённого едиными таламическими и корковыми центрами, и подтверждают диагностическую ценность использованных методик.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, стабилотрия, количественное сенсорное тестирование, нейроэнергокартирование

Для цитирования: Васильева Л.С., Сливницына Н.В., Лахман О.Л., Шевченко О.И. Возможности применения современных нейрофизиологических методов в диагностике вибрационной болезни. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 82-87, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.11.

Possibilities of Application of Modern Neurophysiological Methods in Diagnosis of Vibration Disease

Vasileva L.S., Slivnitsyna N.V., Lakhman O.L., Shevchenko O.I.

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research
(12a mikrorayon 3, Angarsk 665827, Russian Federation)

Abstract

Vibration disease is one of the leading in the structure of occupational diseases. A more detailed study of the pathogenesis, expanding the possibilities of diagnosis of vibration disease, is necessary. The aim of the study is to determine the diagnostic value of stabilometry, quantitative sensory testing and neuroenergocarting in vibration disease associated with the combined effects of local and general vibration. Materials and methods. Two groups of patients were examined: with the diagnosis of vibration disease associated with the combined effect of local and general vibration – 50 people (age 48.7 ± 3.1 years), not in contact with vibration – 30 people (age 49.1 ± 2.8 years). The study of the equilibrium function, the determination of the level of the constant potential of the brain by 12 standard leads and the determination of temperature and pain sensitivity. Statistical processing of the results was carried out using the software package "Statistica 6.0" (StatSoft Inc., USA). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Results. In vibration disease, the vertical stance of patients is more unstable than in patients with no contact with vibration. In patients with vibration disease, there is a decrease in the threshold of cold sensitivity and an increase in the threshold of thermal sensitivity and thermal pain compared to the control group. According to our data, the increased level of permanent potential in patients with vibration disease is observed in the central (22.7 (12.6 ; 30.7) mV) and right central (20.4 (11.5 ; 27.1) mV), also the average level of permanent capacity in this group is increased – 17.1 (8.4 ; 25.8) mV.

Conclusion. The results obtained indicate the involvement of the neurosensory complex united by single thalamic and cortical centers in the pathological process and confirm the diagnostic value of the methods used.

Key words: vibration disease, stabilometry, quantitative sensory testing, neuroenergocarting

For citation: Vasileva L.S., Slivnitsyna N.V., Lakhman O.L., Shevchenko O.I. Possibilities of application of modern neurophysiological methods in diagnosis of vibration disease. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 82-87, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.11.

ОБОСНОВАНИЕ

Вибрационная болезнь (ВБ) в настоящее время занимает второе место в структуре профзаболеваний (34,6 % – по Иркутской области, 41,85 % – по Российской Федерации), приводя к снижению трудоспособности мужского населения, ещё не достигшего пенсионного возраста. Более детальное изучение патогенеза, расширение возможностей диагностики ВБ на сегодняшний день является необходимым [1].

Как известно, все чувствительные проводящие пути проходят в составе медиальной и латеральной петель через ядра таламуса в свой корковый центр в постцентральной извилине. Затем по эфферентным путям в обратном направлении они достигают органов-мишеней (зон воздействия локальной и общей вибрации). Длительное патологическое воздействие вибрации на организм приводит к возникновению очагов застойного возбуждения в спинномозговом, таламическом и корковом центрах вибрационной чувствительности. При развитии заболевания патологическое возбуждение распространяется на рядом расположенные центры болевой и температурной чувствительности, проприорецепции. Следовательно, в патологический процесс вовлекается весь нейросенсорный комплекс [3].

По данным компьютерной электроэнцефалографии (КЭЭГ) при воздействии вибрации на организм также описаны патологические очаги в головном мозге. Выявляются эквивалентные дипольные источники патологической активности в лобно-центральных отделах и таламусе (клинически это проявляется нарушением чувствительности), наблюдаются изменения со стороны коры больших полушарий, мозжечка, стволовых структур и гипоталамуса [4].

Представляет интерес изучение энергетического обмена головного мозга при помощи метода нейроэнергокартирования, который, по сравнению с КЭЭГ, является более чувствительным и высокоинформативным [5, 10].

В поддержании равновесия задействованы вестибулярная, проприоцептивная и зрительная системы [8]. Вследствие нарушения проприоцепции у пациентов с ВБ логично предположить наличие нарушений равновесия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение диагностической ценности стабилотметрии, количественного сенсорного тестирования и нейроэнергокартирования при вибрационной болезни, связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели были отобраны две группы пациентов: основная группа (ОГ) – 50 пациентов с установленным диагнозом ВБ, связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (средний возраст $48,7 \pm 3,1$ года); группа контроля (ГК) – 30 относительно здоровых мужчин, не контактирующих с вибрацией (средний возраст $49,1 \pm 2,8$ года).

Клинически у пациентов основной группы выявлены следующие проявления ВБ: периферический ангиодистонический синдром рук; умеренно выраженная вегетативно-сенсорная полинейропатия верхних и нижних конечностей.

При формировании обследуемых групп исключались пациенты с тяжёлой соматической патологией, перенёсшие черепно-мозговые травмы, проводились дополнительные исследования для исключения синдрома позвоночной артерии, сосудистых аномалий, которые могут проявиться нарушениями равновесия и изменением церебрального кровотока.

Исследование функции равновесия проводилось на электронном стабилотренажёре ST-150 с биологической обратной связью; определение уровня постоянных потенциалов (УПП) – на аппаратно-программном комплексе для топографического картирования электрической активности «Нейро-КМ» по 12 стандартным отведениям; количественное сенсорное тестирование (КСТ) – на нейросенсорном анализаторе модели TSA-II.

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной организации здравоохранения «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Методы описательной статистики включали в себя оценку медианы, нижнего и верхнего квартилей. Определение статистической значимости различий проводили с помощью непараметрического метода Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведённого обследования групп пациентов при помощи стабилотметрии были получены следующие результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1
Основные стабилметрические показатели
пациентов

Table 1
The basic stabilometric indicators of the patients

Параметры	Основная группа	Группа контроля	p
L _о , мм	371,5 (290,2; 448,9)	223,7 (195,2; 292,3)	0,01
L _з , мм	485,3 (374,4; 679,3)	351,7 (288,5; 450,0)	0,02
V _о , мм/с	13,0 (9,9; 15,2)	7,5 (6,6; 10,3)	0,01
V _з , мм/с	16,2 (12,6; 23,0)	12,1 (9,9; 15,4)	0,02
S _з , мм ²	241,1 (132,9; 445,5)	174,6 (92,4; 262,9)	0,04
Max X _о , мм	7,4 (5,7; 10,2)	5,9 (3,9; 7,4)	0,03
Max X _з , мм	9,7 (7,1; 13,8)	7,3 (5,5; 9,6)	0,04
Max Y _о , мм	11,7 (9,8; 16,8)	8,4 (6,5; 9,9)	0,02
A _о , Дж	3,3 (2,0; 5,8)	1,3 (0,9; 2,02)	0,01
A _з , Дж	5,4 (3,2; 12,2)	2,6 (1,9; 4,6)	0,01

Примечание. L_о, L_з – длина статокинезиограммы с открытыми и закрытыми глазами соответственно; V_о, V_з – скорость перемещения центра давления с открытыми и закрытыми глазами соответственно; S_з – площадь отклонения центра давления с закрытыми глазами; Max X_о, Max X_з – максимальная амплитуда колебаний центра давления относительно фронтальной оси с открытыми и закрытыми глазами соответственно; Max Y_о – максимальная амплитуда колебаний центра давления относительно сагиттальной оси с открытыми глазами; A_о, A_з – работа с открытыми и закрытыми глазами соответственно.

Как видно из таблицы 1, при ВБ вертикальное положение пациентов более неустойчиво, чем у пациентов, не контактирующих с вибрацией. Длина статокинезиограммы у пациентов ГК равна 223,7 (195,2; 292,3) мм с открытыми глазами, 351,7 (288,5; 450,0) мм – с закрытыми глазами, что ниже чем у пациентов ОГ на 40 % и 27,5 % (371,5 (290,3; 448,9) и 485,3 (374,4; 679,3) мм соответственно). Средняя скорость перемещения центра давления (ЦД) в ОГ равна 13,0 (9,9; 15,2) мм/с с открытыми глазами, 16,2 (12,6; 23,0) мм/с – с закрытыми глазами; в ГК – 7,5 (6,6; 10,3) и 12,1 (9,9; 15,4) мм/с соответственно. Площадь отклонения ЦД с закрытыми глазами в ГК на 27,5 % ниже (174,6 (92,4; 262,9) мм²), чем в ОГ – 241,1 (132,9; 445,5) мм². Максимальная амплитуда колебаний ЦД статистически значимо ниже в ГК: относительно фронтальной оси с открытыми глазами в ГК – 5,9 (3,9; 7,4) мм, в ОГ – 7,4 (5,7; 10,2) мм; относительно фронтальной оси с закрытыми глазами в ГК – 7,3 (5,5; 9,6) мм, в ОГ – 9,7 (7,1; 13,8) мм; относительно сагиттальной оси с открытыми глазами в ГК – 8,4 (6,5; 9,9) мм, в РН – 11,7 (9,8; 16,8) мм. Также, как видно из таблицы, пациентам в ГК легче поддерживать вертикальную позу, так как ими проделана меньшая механическая работа как с открытыми (1,3 (0,9; 2,02) Дж), так и с закрытыми глазами (2,6 (1,9; 4,6) Дж), а в ОГ работа с открытыми глазами в среднем равна 3,3 (2,0; 5,8) Дж, с закрытыми – 5,4 (3,2; 12,2) Дж.

По результатам КСТ пороговые значения чувствительности в группе пациентов с ВБ статистически значимо (p < 0,05) отличались от таковых в ГК (табл. 2). Холодовая чувствительность на руках в основной группе ниже (23,5 (20,3; 25,8) °C), чем в

ГК (29,7 (28,6; 30,4) °C); на ногах данные показатели составили 20,9 (19,4; 22,7) и 26,3 (24,5; 27,6) °C соответственно. Тепловая чувствительность при ВБ находилась на более высоких температурных значениях (на руках – 40,2 (39,3; 42,2) °C, на ногах – 41,6 (40,6; 47,7) °C) по сравнению с ГК (на руках – 34,9 (34,1; 35,9) °C, на ногах – 40,7 (37,7; 42,4) °C). Порог тепловой боли в основной группе достигает на руках 49,5 (49,0; 50,0) °C, на ногах – 49,8 (49,6; 50,0) °C; в ГК – 46,8 (43,3; 50,0) и 48,9 (46,8; 50,0) °C соответственно.

Таблица 2
Изменение порогов температурной и болевой
чувствительности, °C

Table 2
Thresholds change of temperature and pain sensitivity
(degrees Celsius)

Параметры	Основная группа	Группа контроля	p
CS hand arm	23,5 (20,3; 25,8)	29,7 (28,6; 30,4)	0,01
WS hand arm	40,2 (39,3; 42,2)	34,9 (34,1; 35,9)	0,01
HP hand arm	49,5 (49,0; 50,0)	46,8 (43,3; 50,0)	0,02
CS foot	20,9 (19,4; 22,7)	26,3 (24,5; 27,6)	0,01
WS foot	41,6 (40,6; 47,7)	40,7 (37,7; 42,4)	0,01
HP foot	49,8 (49,6; 50,0)	48,9 (46,8; 50,0)	0,02

Примечание. CS – холоддовая чувствительность; WS – тепловая чувствительность; HP – тепловая боль; hand arm – руки; foot – ноги.

У пациентов с ВБ отмечалось повышение порога холодовой чувствительности и понижение порога тепловой чувствительности, по сравнению с пациентами ГК. Учитывая, что максимальная температура нагревания датчика составляла 50 °C, значение порога тепловой боли у пациентов с ВБ может быть выше полученных данных, так как у 69 % обследованных при достижении максимальной температуры болевые ощущения отсутствовали, а в ГК боль ощущалась в 100 % случаев.

Полученные данные свидетельствуют о нарушении работы тонких сенсорных волокон (миелинизированных А-δ и немиелинизированных волокон С-типа).

Метод нейроэнергокартирования (НЭК) оценивает состояние утилизации глюкозы головным мозгом, а следовательно, и состояние энергетической активности мозга. При любом стрессе вегетативная нервная система стремится к адаптации. Длительное воздействие вибрации на организм можно рассматривать как стрессорный фактор, который приводит к срыву адаптации и повышению нейрометаболизма. По полученным нами данным (табл. 3), повышенный уровня постоянного потенциала (УПП) у пациентов с ВБ отмечался в центральном (22,7 (12,6; 30,7) мВ) и правом центральном (20,4 (11,5; 27,1) мВ) отведении, также средний УПП в этой группе являлся повышенным – 17,1 (8,4; 25,8) мВ. Следовательно, в патологическом процессе задействованы центральные неспецифические структуры (в частности, ретикулярная формация, проходящая через ядра таламуса). Чем выше УПП, тем ниже рН мозга. При длительном повышении функциональной активности мозга происходит изменение кислотно-щелочного

равновесия в сторону ацидоза, то есть включается резервное звено нейрометаболизма – анаэробный гликолиз. Если же основной путь метаболизма находится в равновесии, то резервному пути нет необходимости включаться. Это видно в ГК, где средний УПП равен 8,04 (5,4; 12,8) мВ, в центральном отведении – 7,6 (3,3; 16,1) мВ, в правом центральном – 12,04 (2,9; 18,9) мВ, а в правом лобном отведении УПП даже снижен и составляет 1,24 (-1,8; 7,3) мВ.

Таблица 3
Изменение уровня постоянного потенциала
Table 3
Changing the level of permanent capacity

Параметры	Основная группа	Группа контроля	p
Fd, мВ	10,9 (5,5; 18,2) норма	1,24 (-1,8; 7,3) пониженный	0,02
Cd, мВ	20,4 (11,5; 27,1) повышенный	12,04 (2,9; 18,9) норма	0,01
Cz, мВ	22,7 (12,6; 30,7) повышенный	7,6 (3,3; 16,1) норма	0,005
Средний УПП, мВ	17,1 (8,4; 25,8) повышенный	8,04 (5,4; 12,8) норма	0,01

Примечание. Fd – УПП в правом лобном отведении; Cd – УПП в правом центральном отведении; Cz – УПП в центральном отведении.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеются единичные публикации, освещающие возможности применения стабилотрии в диагностике ВБ. В поддержании равновесия задействованы вестибулярная, проприоцептивная и зрительная системы [8]. По полученным нами данным, можно утверждать, что у пациентов с ВБ страдает проприоцептивная чувствительность. Об этом говорят более высокие стабилотрические показатели в позе Ромберга с закрытыми глазами. Подобные постуральные изменения были описаны у рабочих, подвергающихся воздействию производственной вибрации [7, 9].

Изменения порогов температурной и болевой чувствительности, полученные при проведении КСТ, согласуются с исследованиями других авторов. Ими описаны повышения порога холодовой чувствительности, снижение порога тепловой чувствительности и изменения болевых порогов при полинейропатии вибрационного генеза [2, 6].

Выявленные нами области повышения энергетического обмена в головном мозге соответствуют патологическим очагам, определяемым при КЭЭГ. Эти очаги соответствуют отделам головного мозга, отвечающим за чувствительность (лобно-центральный отдел, таламус) [4].

Результаты, полученные нами и другими исследователями, говорят о возможностях применения современных методов обследования в диагностике ВБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с ВБ, связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, по сравнению с пациентами группы контроля, отмечаются нарушения со стороны вертикальной

устойчивости, повышение порога холодовой чувствительности, снижение порога тепловой чувствительности, высокий порог тепловой боли, повышение нейрометаболизма. Это свидетельствует о вовлечении в патологический процесс нейросенсорного комплекса, объединённого единими таламическими и корковыми центрами, и подтверждает диагностическую ценность использованных методик.

Источник финансирования

Финансирование в рамках выполнения бюджетной темы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азовскова Т.А., Вакурова Н.В., Лаврентьев Н.Е. О современных аспектах диагностики и классификации вибрационной болезни // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 16. – С. 1206–1209
2. Бехтерева Е.В., Широков В.А., Кривцова И.П. Оценка распространенности и анализ болевого синдрома верхних конечностей у горнорабочих // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 9. – С. 74–77.
3. Картапольцева Н.В. Общие закономерности поражения центральной и периферической нервной системы при действии физических факторов (локальной вибрации и шума) на организм работающих // Acta biomedica scientifica. – 2012. – № 2. – С. 40–44.
4. Катаманова Е.В., Нурбаева Д.Ж. Анализ патологической активности ЭЭГ у лиц, подвергающихся воздействию общей и локальной вибрации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 3-4. – С. 570–573.
5. Михеев Н.Н., Жарикова М.В., Елисеева Л.В., Борисова Ю.В. Определение нейрометаболизма у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 2. – С. 15–22.
6. Непершина О.П., Лагутина Г.Н., Кузьмина Л.П., Скрыпник О.В., Рябинина С.Н., Лагутина А.П. Современный подход к оценке сенсорных нарушений при полинейропатии вибрационного генеза // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 6. – С. 37–42.
7. Оконешникова Н.П. Стабилотрический метод исследования в диагностике вибрационной болезни от воздействия общей вибрации // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: Матер. XXIX междунар. студенческой науч.-практ. конф. – 2017. – № 3. – С. 234–236.
8. Скворцов Д.В. Стабилотрическое исследование: краткое руководство. – М.: Маска, 2010. – 172 с.
9. Сушинская Т.М., Рыбина Т.М., Кардаш О.Ф., Марьенко И.П., Кругликова М.А. Возможности стабилотрического исследования для оценки устойчивости вертикальной позы у работников, занятых в условиях воздействия производственной вибрации // Доклады БГУИР. – 2016. – № 7. – С. 350–353.
10. Шмырев В.И., Витько Н.К., Миронов Н.П., Соколова Л.П., Борисова Ю.В., Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Нейроэнергокартирование – высокоинформативный

метод оценки функционального состояния мозга. Данные нейроэнергетического картирования при когнитивных нарушениях и снижении умственной работоспособности: методические рекомендации. – М., 2010. – 21 с.

11. Azhary H. (2010). Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 81, 887-882.

12. Baron F, Binder A, Wasner G. (2010) Neuro-pathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 9, 807-819. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.

13. Brammer AJ. (2010). Quantitative test for sensory hand symptoms based on mechanoreceptor-specific vibrotactile thresholds. *J Acoust Soc Am*, 127 (2), 1146-1155. doi: 10.1121/1.3270395.

14. Dyck PJ, Argyros B, Russell JW, Gahnstrom LE, Nalepa S, Albers JW, Vella A. (2014). Multicenter trial of the proficiency of smart quantitative sensation tests. *Muscle Nerve*, 49 (5), 645-653. doi: 10.1002/mus.23982.

15. Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. (2011). Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 44 (3), 340-345. doi: 10.1002/mus.22074.

16. Sauni R, Toivo P, Paakkonen R. (2015). Work disability after diagnosis of hand-arm vibration syndrome. *Int Arch Occup Environ Health*, 88 (8), 1061-1068. doi: 10.1007/s00420-015-1034-1.

REFERENCES

1. Azovskova TA, Vakurova NV, Lavrentyev NE. (2014). On modern aspects of diagnosis and classification of vibration disease [O sovremennykh aspektakh diagnostiki i klassifikatsii vibratsionnoy bolezni]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. (16), 1206-1209. (In Russ.)

2. Bakhtereva EV, Shirokov VA, Krivtsova IP. (2011). Evaluation and analysis of pain syndromes of upper extremities in miners [Otsenka rasprostranennosti i analiz bolevoogo sindroma verkhnikh konechnostey u gornorabochikh]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*, (9), 74-77. (In Russ.)

3. Kartapol'tseva NV. (2012). Common regularities in disorders of central and peripheral nervous system at the influence of physical factors (local vibration and noise) on employees' organisms [Obshchie zakonomernosti porazheniya tsentral'noy i perifericheskoy nervnoy sistemy pri deystvii fizicheskikh faktorov (lokal'noy vibratsii i shuma) na organizm rabotayushchikh]. *Acta biomedica scientifica*, (2), 40-44. (In Russ.)

4. Katamanova EV, Nurbaeva DZh. (2016). Analysis of pathological EEG activity in persons exposed to general and local vibration [Analiz patologicheskoy aktivnosti EEG u lits, podvergayushchikhsya vozdeystviyu obshchey i lokal'noy vibratsii]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, (3-4), 570-573. (In Russ.)

5. Mikheev NN, Zharikova MV, Eliseeva LV, Borisova YuV. (2015). Determination of neurometabolism in patients with mild and moderate cognitive impairments [Opredelenie neyrometabolizma u patsientov s legkimi i umerennymi kognitivnymi narusheniyami]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, (2), 15-22. (In Russ.)

6. Nepershina OP, Lagutina GN, Kuzmina LP, Skrypnik OV, Ryabinina SN, Lagutina AP. (2016). Contemporary approach to evaluation of sensory disorders in polyneuropathy due to vibration [Sovremennyy podkhod k otsenke sensorykh narusheniy pri polineyropatii vibratsionnogo geneza]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, (6), 37-42. (In Russ.)

7. Okoneshnikova NP. (2017). Stabilometric method of investigation in the diagnosis of vibration disease from the effects of general vibration [Stabilometricheskii metod issledovaniya v diagnostike vibratsionnoy bolezni ot vozdeystviya obshchey vibratsii]. *Nauchnoe soobshchestvo studentov XXI stoletiya. Estestvennye nauki: Materialy XXIX mezhdunarodnoy studencheskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, (3), 234-236. (In Russ.)

8. Skvortsov DV. (2010). Stabilometric study: compendia [Stabilometricheskoe issledovanie: kratkoe rukovodstvo]. Moskva, 172 p. (In Russ.)

9. Sushinskaya TM, Rybina TM, Kardash OF, Maryenko IP, Kruglikova MA. (2016). Stabilographic study to assessment of the vertical posture stability in vibration-exposed workers. [Vozmozhnosti stabilograficheskogo issledovaniya dlya otsenki ustoychivosti vertikal'noy pozy u rabotnikov, zanyatykh v usloviyakh vozdeystviya proizvodstvennoy vibratsii]. *Doklady BGUIR*, (7), 350-353. (In Russ.)

10. Shmyrev VI, Vitko NK, Mironov NP, Sokolova LP, Borisov YuV, Fokin VF, Ponomareva NV. (2010). Neuroenergocarting – highly informative method of assessing the functional state of the brain. These neuroenergocarting with cognitive impairment and decrease of mental capacity [Neyroenergokartirovanie – vysokoinformativnyy metod otsenki funktsional'nogo sostoyaniya mozga. Dannye neyroenergokartirovaniya pri kognitivnykh narusheniyakh i snizhenii umstvennoy rabotosposobnosti: metodicheskie rekomendatsii]. Moskva, 21 p. (In Russ.)

11. Azhary H. (2010). Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 81, 887-882.

12. Baron F, Binder A, Wasner G. (2010) Neuro-pathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 9, 807-819. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.

13. Brammer AJ. (2010). Quantitative test for sensory hand symptoms based on mechanoreceptor-specific vibrotactile thresholds. *J Acoust Soc Am*, 127 (2), 1146-1155. doi: 10.1121/1.3270395.

14. Dyck PJ, Argyros B, Russell JW, Gahnstrom LE, Nalepa S, Albers JW, Vella A. (2014). Multicenter trial of the proficiency of smart quantitative sensation tests. *Muscle Nerve*, 49 (5), 645-653. doi: 10.1002/mus.23982.

15. Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. (2011). Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 44 (3), 340-345. doi: 10.1002/mus.22074.

16. Sauni R, Toivo P, Paakkonen R. (2015). Work disability after diagnosis of hand-arm vibration syndrome. *Int Arch Occup Environ Health*, 88 (8), 1061-1068. doi: 10.1007/s00420-015-1034-1.

Сведения об авторах

Васильева Лариса Сергеевна – аспирант, врач-невролог, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12-а микрорайон, 3; e-mail: lorik.shalamova@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5643-441X>

Сливницына Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, заведующая неврологическим отделением клиники, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12-а микрорайон, 3; e-mail: knvspi@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-8984-2452>

Лакман Олег Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, директор, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12-а микрорайон, 3; e-mail: lakhman_o_l@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-0013-8013>

Шевченко Оксана Ивановна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12-а микрорайон, 3; e-mail: oich68@list.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-4842-6791>

Information about the authors

Larisa S. Vasileva – Postgraduate, Neurologist, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, 12a mikrorayon, 3; e-mail: lorik.shalamova@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5643-441X>

Natalya V. Slivnitsyna – Cand. Sc. (Med.), Head of the Neurological Unit of the Clinic, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, 12a mikrorayon, 3; e-mail: knvspi@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-8984-2452>

Oleg L. Lakhman – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, 12a mikrorayon, 3; e-mail: lakhman_o_l@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-0013-8013>

Oksana I. Shevchenko – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, 12a mikrorayon, 3; e-mail: oich68@list.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-4842-6791>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.12

УДК 616.72-018.35:616.72-007.248:543.456+539.211

Кабалык М.А.

Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике микроструктурных изменений субхондральной кости при остеоартрите

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России
(690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2, Россия)

Резюме

Обоснование. Магнитно-резонансная томография не только обладает мощными возможностями по визуализации, но и представляет интерес в плане получения представлений о микроструктурных и биохимических сдвигах в тканях суставов при остеоартрите. Это свойство магнитно-резонансной томографии может быть расширено путём текстурного анализа карт матриц смежности T2-взвешенных изображений.

Цель исследования: оценить возможности T2-взвешенных изображений магнитно-резонансных томограмм в диагностике микроструктурных изменений субхондральной кости при остеоартрите на основании анализа спектральной варибельности времени поперечной релаксации.

Материалы и методы. Было обследовано 62 больных остеоартритом и 8 добровольцев без остеоартрита. Всем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография коленных суставов на высокопольном томографе с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тесла. Для оценки МР-изображений использовали полуквантитативные измерения тканей суставов на основании протокола WORMS. Для оценки варибельности времени поперечной релаксации ручным способом производили сегментацию T2-взвешенных изображений субхондральной кости во фронтальной проекции. Плотность протонов оценивали по 3D-гистограмме по шкале от 0 до 255.

Результаты исследования. При I стадии остеоартрита отмечается уменьшение интенсивности магнитно-резонансного сигнала по всей поверхности большеберцового плато с минимальными значениями в области медиального отдела коленного сустава. При II стадии остеоартрита было зарегистрировано ещё большее снижение количества протонов, совершивших фазовый переход с наименьшим значением в области медиального отдела. Текстура субхондральной кости при III стадии гонартроза характеризовалась значительным снижением интенсивности сигнала в области медиального плато большеберцовой кости. При терминальной IV стадии остеоартрита наблюдалось значительное уменьшение интенсивности текстурных спектров в области интереса.

Заключение. Выявленная закономерность изменения спектра времени релаксации T2-взвешенных изображений отражает дегенеративный процесс в субхондральной кости при остеоартрите. Данное свойство текстуры может быть использовано в оценке микроструктурных изменений субхондральной кости при остеоартрите, в том числе на «ранних» стадиях заболевания.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, субхондральная кость, суставной хрящ, МРТ, ремоделирование

Для цитирования: Кабалык М.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике микроструктурных изменений субхондральной кости при остеоартрите. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 88-94, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.12.

The Possibilities of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Microstructural Changes of the Subchondral Bone in Osteoarthritis

Kabalyk M.A.

Pacific State Medical University
(pr. Ostryakova 2, Vladivostok 690002, Russian Federation)

Abstract

Background. Magnetic resonance imaging not only has powerful capabilities for visualization, but is also of interest in terms of obtaining ideas about microstructural and biochemical changes in the tissues of the joints in osteoarthritis. *Aims.* To assess the possibility of T2-images of magnetic resonance imaging in the diagnosis of microstructural changes in the subchondral bone in osteoarthritis. *Materials and methods.* 62 patients with osteoarthritis and 8 volunteers without osteoarthritis were examined. All patients underwent magnetic resonance imaging of knee. To assess the variability of transverse relaxation time, the T2-images segmentation of the subchondral segmentation in the frontal projection was performed by hand. The proton density was estimated from a 3D histogram on a scale of 0 to 255. *Results.* At the first stage of osteoarthritis, the intensity of the magnetic resonance signal decreases over the entire surface of the tibial plateau, with minimal values in the region of the medial part of the knee joint. At stage 2 osteoarthritis, there was an even greater decrease in the number of protons that made the phase transition with the lowest value in the medial

region. The subchondral bone texture in stage 3 was characterized by a significant decrease in signal intensity in the region of the medial plateau of the tibia. In the terminal stage of osteoarthritis. Conclusion. The revealed regularity of the change in the relaxation time spectrum of T2-images reflects the degenerative process in subchondral bone with osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, subchondral bone, articular cartilage, MRI, remodeling

For citation: Kabalyk M.A. The possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of microstructural changes of the subchondral bone in osteoarthritis. Acta biomeca scientifica, 2018, 3 (6), 88-94, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.12.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – широко распространённое гетерогенное заболевание, поражающее синовиальные суставы, характеризующееся развитием клеточного стресса и деградацией внеклеточного матрикса вследствие активации неадаптивных репаративных ответов на внешние факторы, включая провоспалительные пути врождённого иммунитета [2]. Гетерогенность и совокупность факторов патогенеза обуславливают структурное ремоделирование тканей суставов, идентификация которых является основой современной диагностики ОА.

Известно, что магнитно-резонансная томография (МРТ) представляет собой ценный диагностический инструмент для диагностики заболеваний суставов. МРТ даёт возможность визуально идентифицировать патологические изменения в суставном хряще (СХ), субхондральной кости (СХК), менисках, связках и других тканях [7]. Существуют несколько подходов к получению магнитно-резонансных (МР) изображений, которые основаны на детекции времени возвращения протонов к равновесному состоянию после воздействия электромагнитного импульса [5]. Особый интерес представляют изображения, взвешенные по времени поперечной релаксации, – T2-взвешенные изображения (T2ВИ), которые являются картами распределения времени релаксации в тканях [12]. Такие матрицы смежностей образуют текстуры, отражающие структуру тканей. Как известно, при ОА наблюдается ремоделирование всех тканей суставов, что непременно приводит к изменению времени релаксации протонов в электромагнитном поле за счёт изменения химического состава и структуры тканей [4]. В частности, установлено, что анизотропия коллагеновых волокон при ОА сопровождается специфическим изменением магнитного резонанса за счёт изменения содержания протонов водорода (H+) [10]. Таким образом, МР-изображения обладают ценной способностью визуализировать не только макроструктурные, но и микроструктурные особенности СХК.

Использование в клинической практике МРТ сопровождается совершенствованием методов и подходов к анализу изображений. Предприняты попытки создания количественных и полуколичественных шкал для оценки СХ и СХК для диагностики ОА [11]. Исследователи ставили перед собой цели разработать методы измерения толщины суставного хряща, отёка костного мозга и субхондральных кист [7]. Тем не менее, в ряде исследований была показана низкая способность МРТ диагностировать ранние проявления ОА [5]. Это связано с низкой разрешающей

способностью МРТ с силой поля 1,5 Тесла, особенно-стями аналитической методологии [10]. Чрезвычайно важно, что при «раннем» ОА, как правило, изменения претерпевает не структура СХК, а её качество и состав [9]. В связи с этим были предприняты попытки текстурного анализа МР-изображений. Матрицы смежности текстуры СХК представляют большой интерес, так как отражают изменения химического состава ткани [6, 13]. Кроме того, было установлено, что текстурные параметры СХК коррелируют с морфологическими проявлениями ОА [2].

Таким образом, МРТ не только обладает мощными возможностями по визуализации, но и представляет интерес в плане получения представлений о микроструктурных и биохимических сдвигах в тканях суставов. Это свойство МРТ может быть расширено путём анализа карт времени релаксации T2ВИ. Для реализации методов текстурного анализа требуется разработать оптимальный алгоритм сегментации изображений, а также методы идентификации и визуализации изменений матриц смежностей СХК T2ВИ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможности T2-взвешенных изображений магнитно-резонансных томограмм в диагностике микроструктурных изменений в субхондральной кости при остеоартрозе на основании анализа спектральной вариабельности времени поперечной релаксации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ревматологическом кабинете КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 3» было обследовано 62 больных ОА (средний возраст $65,9 \pm 8,8$ года) (табл. 1). Диагноз был верифицирован в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. В качестве контрольной группы в исследование включено 8 добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных, без клинических и рентгенологических признаков ОА (средний возраст $60,7 \pm 7,9$ года). Критериями исключения были: онкологические заболевания; микросталлические артропатии; системные заболевания соединительной ткани, включая ревматоидный артрит; травмы коленных суставов; длительная иммобилизация в период 24 месяца до включения в исследование; переломы мышечков бедренных костей и проксимального отдела большеберцовых костей; отсутствие согласия на участие в исследовании. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Всем пациентам, включённым в исследование, выполнена МРТ коленных суставов на высокопольном томографе Siemens Magnetom Symphony с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тесла. Для оценки изменений костной ткани использованы Т2ВИ с жироподавлением. Для оценки хрящевой ткани использованы изображения proton density fat saturated (PDFS, протонная плотность с подавлением жира). Оценку МР-изображений осуществляли по протоколу Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) [10], в рамках которого оценивали состояние СХК, суставного хряща, остеофитов.

Изображения СХК для текстурного анализа получали во фронтальной плоскости сечения в области плато большеберцовой кости на 0,5 см от суставной щели. Для получения матрицы смежностей ручным способом производили сегментацию 8-битных Т2ВИ, как показано на рисунке 1. Далее строили 3D-спектрограмму, на которой по оси Z отмечали изменения интенсивности времени релаксации по площади (оси X, Y). Оценку давали в условных единицах по шкале от 0 до 255. Процедуру сегментации и анализа осуществляли с помощью программного обеспечения ImageJ.

Статистический анализ результатов проводили в программной среде Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Статистическую значимость различий распределения непрерывных переменных определяли, используя непараметрический z-критерий Манна – Уитни в случае сравнения двух групп и H-критерий Краскела – Уоллиса при сравнении более

трёх групп. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали (табл. 1), что при ОА наблюдается статистически значимое снижение толщины СХ в области мыщелков большеберцовой кости ($z = -2,13; p = 0,01$), по сравнению с группой контроля. Примечательно, что размер хрящевой пластинки мыщелков бедренной кости хоть и был ниже, но статистически значимо не отличался от такового в группе контроля ($z = -1,06; p = 0,1$). Толщина СХ бедренного и большеберцового сегментов закономерно уменьшалась по мере прогрессирования ОА, о чём говорят статистически значимые отрицательные корреляционные связи (соответственно, $r = -0,76, p = 0,000001$ и $r = -0,67, p = 0,00001$). При описании рентгенологом МРТ у больных ОА были обнаружены кисты СХК, истончение СХ, краевые остеофиты.

Визуальный анализ текстуры Т2ВИ субхондрального плато большеберцовой кости (рис. 1) при I стадии ОА показал уменьшение интенсивности МР-сигнала по всей поверхности плато с минимальными значениями в области медиального отдела коленного сустава. При II стадии ОА выявлено ещё большее снижение количества протонов, совершивших фазовый переход с наименьшим значением в области медиального отдела. При этом, в отличие от I стадии, не дифференцировался кортикальный слой кости в медиальной области. Текстура СХК при III стадии

Характеристика исследуемых групп, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Таблица 1

Table 1

Characteristics of the groups studied, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Показатель, единица измерения	Группа ОА	Контроль
Возраст, годы	66 [58; 75]	60 [52; 57]
Женщины, чел.	46	5
Рентгенологическая стадия ОА (Kellgren – Lawrence), чел.		
I стадия	7	0
II стадия	25	0
III стадия	22	0
IV стадия	8	0
Толщина СХ мыщелков бедренной кости, мм	1,5 [1,0; 2,0]	2,0 [1,5; 2,75]
Толщина СХ большеберцовой кости, мм	2,0 [1,0; 2,0]*	3,0 [1,5; 3,0]
Средний размер кист СХК, мм	5,8 [3,5; 8,5]	0 [0; 0]
Размер суставной щели в латеральном отделе коленного сустава, мм	5,1 [4,5; 5,8]*	6,3 [6,1; 6,5]
Размер суставной щели в медиальном отделе коленного сустава, мм	3,8 [2,2; 4,7]*	5,1 [4,8; 5,3]
Оценка МРТ по WORMS, балл		
повреждение СХК	4,0 [3,0; 7,0]	0 [0; 0]
повреждение СХ	7,0 [5,0; 11,0]	0 [0; 0]
оценка остеофитов	18,0 [11,0; 26,0]	0 [0; 0]
сумма баллов по WORMS	16,5 [12,3; 25,6]	0 [0; 0]

Примечание. * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

гонартроза характеризовалась значительным снижением интенсивности сигнала в области медиального плато большеберцовой кости. При терминальной IV стадии ОА наблюдалось значительное уменьшение интенсивности текстурных спектров в области медиального отдела плато большеберцовой кости, в отличие от предыдущих стадий, отсутствовала дифференциация межмышцелкового возвышения.

Проведена сравнительная оценка текстурных параметров СХК T2-взвешенных изображений МРТ (табл. 2). Среднее значение интенсивности спектра статистически значимо снижалось по мере прогрессирования ОА ($H = 19,3; p = 0,004$) и было минимальным при IV стадии ОА. При этом данный показатель был статистически значимо выше в контрольной группе, по сравнению с I стадией ОА ($z = 2,25; p = 0,001$). Вариабельность интенсивности спектра статистически значимо не менялась по мере прогрессирования ОА ($H = 8,9; p = 0,06$). В контрольной группе отклонение среднего PD было статистически значимо ниже, по сравнению с I стадией ($z = 2,16; p = 0,01$), но статистически значимо не отличалось от больных с IV стадией ОА ($z = 1,04; p = 0,9$). Максимальное значение интенсивности статистически значимо снижалось по мере прогрессирования ОА ($H = 20,3; p = 0,0001$) и было наименьшим у больных с IV стадией ОА. Этот показатель имел максимально высокие значения в контрольной группе, по срав-

нению с I стадией ($z = 2,26; p = 0,001$). Минимальное значение спектра также статистически значимо снижалось при увеличении стадии гонартроза ($H = 23,0; p = 0,00001$) и имело статистически значимо различия между контрольной группой и I стадией гонартроза ($z = 2,27; p = 0,0008$). Диапазон колебаний интенсивности спектра текстуры статистически значимо не менялся по мере структурного прогрессирования ОА ($H = 5,3; p = 0,1$). Этот показатель был статистически значимо выше в контрольной группе при сравнении с I стадией ($z = 2,23; p = 0,002$), но не имел различий с группой терминального ОА ($z = -1,18; p = 0,09$).

Изучены взаимосвязи между микроструктурными параметрами ремоделирования СХК и макроструктурными особенностями коленного сустава при ОА. Так, среднее значение интенсивности спектра имело статистически значимую прямую корреляционную связь с толщиной суставного хряща в области мыщелков бедренной кости ($r = 0,51; p = 0,003$) и плато большеберцовой кости ($r = 0,41; p = 0,02$). Данный параметр обратно коррелировал с размером субхондральных кист ($r = -0,63; p = 0,0002$), суммарным баллом оценки сустава по WORMS ($r = -0,48; p = 0,006$). Максимальная интенсивность обратно коррелировала с оценкой остеофитов по WORMS ($r = -0,43; p = 0,0002$) и размером субхондральных кист ($r = -0,53; p = 0,01$). Минимальное значение спектра имело значимую прямую связь с размерами суставно-

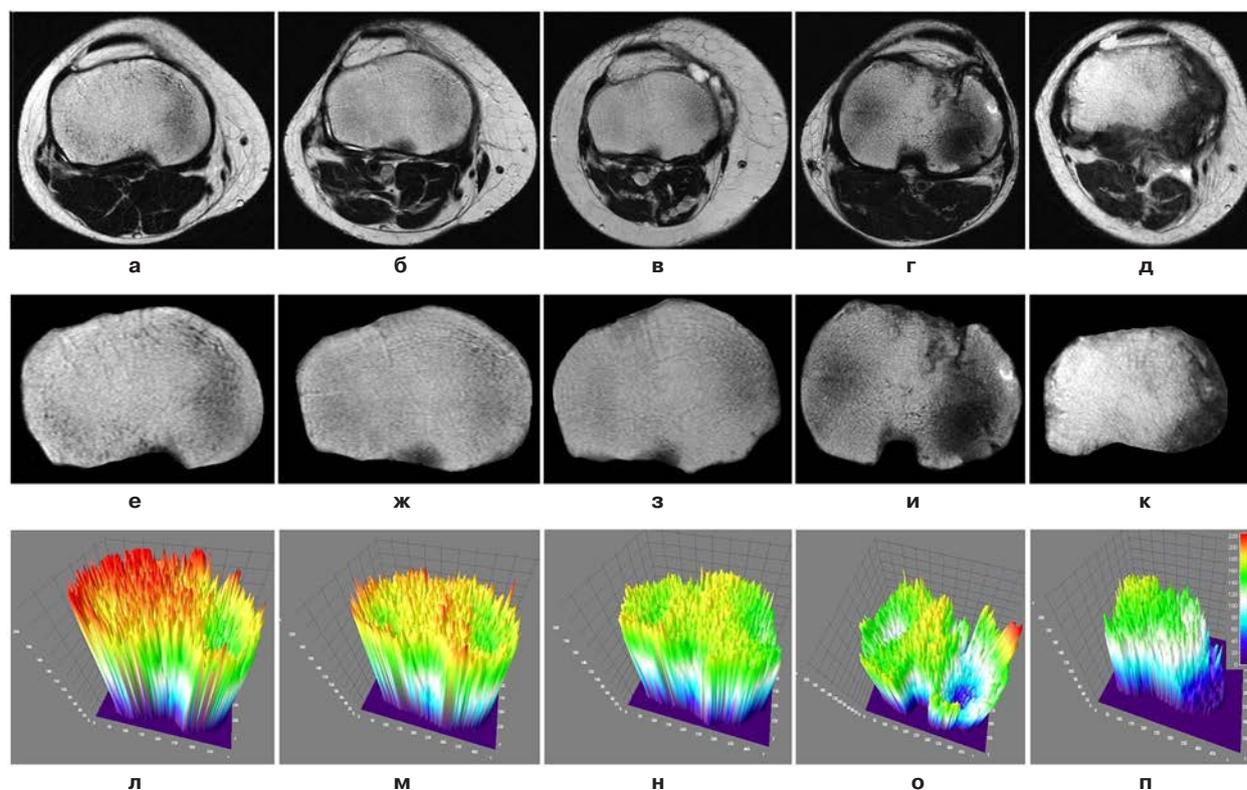


Рис. 1. Сегментация T2ВИ магнитно-резонансных томограм: а–д – МРТ коленного сустава в области субхондральной части плато большеберцовой кости; е–к – сегментация изображений субхондральной кости; л–п – спектры интенсивности релаксации протонов; а, е, л – норма; б, ж, м – I стадия ОА; в, з, н – II стадия ОА; г, и, о – III стадия ОА; д, к, п – IV стадия ОА.

Fig. 1. Segmentation of T2WI magnetic resonance tomogram. а–д – MRI of the knee in the region of the subchondral part of the tibial plateau; е–к – segmentation of subchondral bone images; л–п – spectra of the intensity of proton relaxation. а, е, л – the norm; б, ж, м – I stage OA; в, з, н – II stage OA; г, и, о – III stage OA; д, к, п – IV stage OA.

Таблица 2
Характеристика параметров текстуры субхондральной кости в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]
Table 2
Characteristics of the parameters of the subchondral bone texture in the study groups, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Параметры, у.е.	Контроль	Остеоартрит (стадии)			
		I	II	III	IV
Среднее значение интенсивности спектра	195 [189; 197]*	180 [174; 186]#	155 [151; 166]	134 [130; 147]	102 [75; 117]
Вариабельность интенсивности спектра	40,1 [30,2; 42,3]*	48,9 [45,0; 54,4]	48,6 [43,7; 52,4]	49,0 [44,8; 53,2]	48,1 [28,4; 49,9]
Максимальная интенсивность	255 [236; 255]*	225 [219; 235]#	204 [197; 218]	185 [176; 197]	143 [133; 165]
Минимальная интенсивность	160 [158; 168]*	150 [139; 154]#	130 [124; 140]	111 [105; 116]	51 [39; 62]
Диапазон интенсивности	95 [81; 97]*	74 [65; 76]	70 [69; 75]	70 [67; 75]	100 [92; 100]

Примечание. * – различия статистически значимы, по сравнению с I стадией при $p < 0,05$ (z-критерий Манна – Уитни); # – различия в группе ОА статистически значимы при $p < 0,05$ (H-критерий Краскела – Уоллиса).

го хряща в области бедренной ($r = 0,61; p = 0,0003$) и большеберцовой костей ($r = 0,43; p = 0,01$), обратную – со средним размером кист СХК ($r = -0,54; p = 0,001$) и суммарным баллом оценки сустава по WORMS ($r = -0,47; p = 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ремоделирование субхондральной кости является ключевым фактором структурного прогрессирования ОА [3]. Это связано с тем, что изменения в СХК оказывают существенное влияние на трофику суставного хряща, что приводит к деградации его межклеточного матрикса и истончению [8]. Патологическая морфология «раннего» ОА характеризуется истончением собственной пластинки, костных трабекул СХК [1]. На «поздних» стадиях заболевания наблюдается формирования остеоподобного матрикса, который замещает нормальную структуру СХК [14]. Очевидно, что такое ремоделирование СХК приводит к биомеханическим перегрузкам и снижению трофики СХ. В этом исследовании показано, что истончение СХ неодинаково проявляется в разных отделах коленного сустава. Так, она статистически значимо ниже только в медиальном отделе колена. Как показали другие исследования, толщина СХ при «раннем» ОА является ненадёжным диагностическим признаком [14]. Можно предположить, что при ОА, особенно в дебюте, преобладают процессы микроструктурного ремоделирования СХК, приводящие на «продвинутых» стадиях к истончению и резорбции СХ. В связи с этим интерес представляют методы визуализации изменений микроструктуры СХК, в том числе на «ранних» стадиях ОА.

Основным компонентом межклеточного матрикса СХК являются фибриллярные белки, обеспечивающие минерализацию кости [10]. Можно предположить, что снижение плотности молекул водорода прямо пропорционально содержанию костного компонента. Результаты данного исследования подтверждают это предположение. Действительно, прогрессирование ОА сопровождается снижением времени релаксации протонов. При этом наблюдается закономерное уменьшение спектра времени релаксации по мере структурной прогрессии заболевания. Примечательно, что снижение этого показателя наблюдается в области максимальной биомеханической

нагрузки – в медиальном отделе плато большеберцовой кости. Уже на «ранних» стадиях ОА наблюдается глобальное снижение спектра времени релаксации. Данный феномен прогрессивно усугубляется по мере прогрессирования заболевания. Эти данные согласуются с общепринятой концепцией о прогрессивном ремоделировании СХК путём замещения его грубоволокнистым кальцинированным остеоподобным матриксом [2], что знаменует нарушениями локомоторной функции сустава.

Измерение интенсивности пиков спектра времени релаксации атомов водорода, выраженное в условных единицах, позволило установить закономерности, согласно которым при ОА наблюдается снижение интенсивности спектральных характеристик – среднего, максимального и минимального пиков. Установлено, что наилучшие различия показали пиковые значения спектра, в то время как диапазонные значения не имели статистически значимых различий. Выгодной особенностью использования данного методологического подхода является возможность значимо дискриминировать нормальный и артритический хрящ даже при I стадии заболевания.

Установлено, что спектры с матриц смежностей Т2ВИ не только отражают закономерное ремоделирование СХК, но и связаны с макроструктурными изменениями тканей суставов. Так, было показано, что снижение интенсивности спектра времени релаксации СХК ассоциировано с истончением СХ, ростом остеофитов и размерами субхондральных кист. Это подтверждается результатами других исследований, подтвердившими выявленные нами закономерности [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленная закономерность изменения спектра времени релаксации Т2ВИ отражает известный дегенеративной процесс в субхондральной кости при ОА. Данное свойство текстуры МР-изображений может быть использовано в оценке микроструктурных изменений СХК при ОА, в том числе на «ранних» стадиях заболевания. Цифровое выражение времени релаксации протонов не только расширяет диагностический инструментарий МРТ, но и позволяет более точно идентифицировать начальные микроструктурные изменения при ОА.

Выявленные микроструктурные особенности ремоделирования СХК связаны с глобальной структурной прогрессией, которая затрагивает все ткани сустава при ОА. Применение разработанного способа оценки микроструктурного ремоделирования СХК представляет научный и практический интерес в плане ранней диагностики, контроля эффективности терапии, в том числе в рамках персонализированной медицины. Перспективным развитием предложенного метода является проведение морфологических сопоставлений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Корецкая Т.Ю. Микрористаллический стресс в патогенезе остеоартроза // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 5. – С. 32-36. doi: 10.17116/terarkh201688532-36
2. Кабалык М.А., Коваленко Т.С., Осипов А.Л., Фадеев М.Ф. Морфологические обоснования применения методов текстурного анализа изображений субхондральной кости при остеоартрите // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 98–107. doi: 10.17513/spno.26895
3. Семёнова Л.А., Раденска-Лоповок С.Г., Алексеева Л.И. Морфологическая характеристика остеоартроза // Архив патологии. – 2010. – № 2. – С. 47–51.
4. Apprich S, Welsch GH, Mamisch TC, Szomolanyi P, Mayerhoefer M, Pinker K, Trattnig S. (2010). Detection of degenerative cartilage disease: comparison of high-resolution morphological MR and quantitative T2 mapping at 3.0 Tesla. *Osteoarthritis Cartilage*, 18 (9), 1211-1217. doi: 10.1016/j.joca.2010.06.002.
5. Carballido-Gamio J, Stahl R, Blumenkrantz G, Romero A, Majumdar S, Link TM. (2009). Spatial analysis of magnetic resonance T1rho and T2 relaxation times improves classification between subjects with and without osteoarthritis. *Med Phys*, 36 (9), 4059-4067. doi: 10.1118/1.3187228
6. Dijkstra AJ, Anbeek P, Yang KG, Vincken KL, Viergever MA, Castelein RM, Saris DB. (2010). Validation of a novel semiautomated segmentation method for MRI detection of cartilage-related bone marrow lesions. *Cartilage*, 1 (4), 328-334. doi: 10.1177/1947603510376819
7. Eckstein F, Burstein D, Link TM. (2006). Quantitative MRI of cartilage and bone: degenerative changes in osteoarthritis. *NMR Biomed*, 19 (7), 822-854. doi: 10.1002/nbm.1063
8. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, Li W, Hill C, Gale D. (2003). Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*, 139 (5 Pt 1), 330-336.
9. Gadjanski I. (2017). Recent advances on gradient hydrogels in biomimetic cartilage tissue engineering. *F1000Res*, 6. doi: 10.12688/f1000research.12391.2
10. Kester BS, Carpenter PM, Yu HJ, Nozaki T, Kaneko Y, Yoshioka H, Schwarzkopf R. (2017). T1ρ/T2 mapping and histopathology of degenerative cartilage in advanced knee osteoarthritis. *World J Orthop*, 8 (4), 350-356. doi: 10.5312/wjo.v8.i4.350

11. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Miaux Y, White D, Kothari M, Lu Y, Fye K, Zhao S, Genant HK. (2004). Whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 12 (3), 177-190. doi: 10.1016/j.joca.2003.11.003
12. Peuna A, Hekkala J, Haapea M, Podlipská J, Guermazi A, Saarakkala S, Nieminen MT, Lammintausta E. (2017). Variable angle gray level co-occurrence matrix analysis of T(2) relaxation time maps reveals degenerative changes of cartilage in knee osteoarthritis: Oulu knee osteoarthritis study. *J Magn Reson Imaging*, 47 (5), 1316-1327. doi: 10.1002/jmri.25881
13. Steinbeck MJ, Eisenhauer PT, Maltenfort MG, Parvizi J, Freeman TA. (2016). Identifying patient-specific pathology in osteoarthritis development based on microCT analysis of subchondral trabecular bone. *J Arthroplasty*, 31 (1), 269-277. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.021
14. Van Eck CF, Kingston RS, Crues JV, Kharrazi FD. (2017). Magnetic resonance imaging for patellofemoral chondromalacia: is there a role for T2 mapping? *Orthop J Sports Med*, 5 (11), 2325967117740554. doi: 10.1177/2325967117740554

REFERENCES

1. Dubikov AI, Kabalyk MA, Koretskaya TYu. (2016). Microcrystal stress in the pathogenesis of osteoarthritis [Mikrokristallicheskiy stress v patogeneze osteoartroza]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 88 (5), 32-36. doi: 10.17116/terarkh201688532-36 (In Russ.)
2. Kabalyk MA, Kovalenko TS, Osipov AL, Fadeev MF. (2017). Morphological substantiation of the use of the methods of texture analysis of images of the subchondral bone in osteoarthritis [Morfologicheskie obosnovaniya primeneniya metodov teksturnogo analiza izobrazheniy subkhondral'noy kosti pri osteoartrite]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 5, 98-107. doi: 10.17513/spno.26895 (In Russ.)
3. Semyonova LA, Radenska-Lopovok SG, Alekseeva LI. (2010). Morphological characteristics of osteoarthritis [Morfologicheskaya kharakteristika osteoartroza]. *Arkhiv patologii*, (2), 47-51. (In Russ.)
4. Apprich S, Welsch GH, Mamisch TC, Szomolanyi P, Mayerhoefer M, Pinker K, Trattnig S. (2010). Detection of degenerative cartilage disease: comparison of high-resolution morphological MR and quantitative T2 mapping at 3.0 Tesla. *Osteoarthritis Cartilage*, 18 (9), 1211-1217. doi: 10.1016/j.joca.2010.06.002.
5. Carballido-Gamio J, Stahl R, Blumenkrantz G, Romero A, Majumdar S, Link TM. (2009). Spatial analysis of magnetic resonance T1rho and T2 relaxation times improves classification between subjects with and without osteoarthritis. *Med Phys*, 36 (9), 4059-4067. doi: 10.1118/1.3187228
6. Dijkstra AJ, Anbeek P, Yang KG, Vincken KL, Viergever MA, Castelein RM, Saris DB. (2010). Validation of a novel semiautomated segmentation method for MRI detection of cartilage-related bone marrow lesions. *Cartilage*, 1 (4), 328-334. doi: 10.1177/1947603510376819
7. Eckstein F, Burstein D, Link TM. (2006). Quantitative MRI of cartilage and bone: degenerative changes in osteoarthritis. *NMR Biomed*, 19 (7), 822-854. doi: 10.1002/nbm.1063

8. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, Li W, Hill C, Gale D. (2003). Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*, 139 (5 Pt 1), 330-336.

9. Gadjanski I. (2017). Recent advances on gradient hydrogels in biomimetic cartilage tissue engineering. *F1000Res*, 6. doi: 10.12688/f1000research.12391.2

10. Kester BS, Carpenter PM, Yu HJ, Nozaki T, Kaneko Y, Yoshioka H, Schwarzkopf R. (2017). T1ρ/T2 mapping and histopathology of degenerative cartilage in advanced knee osteoarthritis. *World J Orthop*, 8 (4), 350-356. doi: 10.5312/wjo.v8.i4.350

11. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Mieux Y, White D, Kothari M, Lu Y, Fye K, Zhao S, Genant HK. (2004). Whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 12 (3), 177-190. doi: 10.1016/j.joca.2003.11.003

12. Peuna A, Hekkala J, Haapea M, Podlipská J, Guermazi A, Saarakkala S, Nieminen MT, Lammentausta E. (2017). Variable angle gray level co-occurrence matrix analysis of T(2) relaxation time maps reveals degenerative changes of cartilage in knee osteoarthritis: Oulu knee osteoarthritis study. *J Magn Reson Imaging*, 47 (5), 1316-1327. doi: 10.1002/jmri.25881

13. Steinbeck MJ, Eisenhauer PT, Maltenfort MG, Parvizi J, Freeman TA. (2016). Identifying patient-specific pathology in osteoarthritis development based on microCT analysis of subchondral trabecular bone. *J Arthroplasty*, 31 (1), 269-277. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.021

14. Van Eck CF, Kingston RS, Crues JV, Kharrazi FD. (2017). Magnetic resonance imaging for patellofemoral chondromalacia: is there a role for T2 mapping? *Orthop J Sports Med*, 5 (11), 2325967117740554. doi: 10.1177/2325967117740554

Сведения об авторах

Кабалык Максим Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2; e-mail: maxi_maxim@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-0054-0202>

Information about the author

Maksim A. Kabalyk – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics Pacific State Medical University (690002, Vladivostok, pr. Ostryakova, 2; e-mail: maxi_maxim@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-0054-0202>

Кинаш И.Н.¹, Пусева М.Э.^{1,2}, Бутаев Ч.З.¹, Ипполитова Е.Г.¹**Динамика показателей крови у пациентов с повреждением диафиза лучевой кости при использовании метода чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спицевой компоновки**¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)**Резюме**

Чрескостный остеосинтез продолжает занимать ведущее место среди методов лечения повреждений трубчатых костей конечностей. В данной статье представлено обследование 47 пациентов (22 мужчины, 25 женщин) в возрасте от 25 до 60 лет с переломами средней трети диафиза лучевой кости предплечья со смещением костных отломков. Особенность используемой компоновки аппарата внешней фиксации: все чрескостные элементы представлены спицами диаметром 1,5 мм, проведёнными сквозь (через оба кортикальных слоя) каждую кость на уровнях от I до VIII. Спицы одновременно проведены через обе кости, что исключает ротационную функцию предплечья.

Суть данного исследования заключается в проведении сравнительного анализа показателей системы крови у пациентов с диафизарными повреждениями лучевой кости, прооперированных методом чрескостного остеосинтеза с использованием аппарата внешней фиксации спицевой компоновки. Любое повреждение организма (перелом или связанное с ним оперативное вмешательство) сопровождается различной степенью изменений в системе гемодинамики и метаболизма.

При травме с нарушением целостности кровеносных сосудов кровь, циркулирующая в кровеносном русле, претерпевает закономерные изменения в свёртывающей системе, что проявляется срабатыванием системы регуляции агрегатного состояния крови. Данная регуляция осуществляется механизмами с участием факторов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем крови. В здоровом организме эти системы взаимосвязаны.

Проведённые на базе ФГБНУ ИЦХТ лабораторные исследования крови в группе больных с повреждением диафиза лучевой кости, в лечении которых использован чрескостный остеосинтез аппаратом внешней фиксации спицевой компоновкой, выявили определённые закономерности, заключающиеся в увеличении количества тромбоцитов и повышении уровня фибриногена и уровня растворимого фибрино-мономерного комплекса, что способствует активации внутреннего механизма свёртывания крови.

Ключевые слова: тромбоциты, фибриноген, растворимый фибрин-мономерный комплекс

Для цитирования: Кинаш И.Н., Пусева М.Э., Бутаев Ч.З., Ипполитова Е.Г. Динамика показателей крови у пациентов с повреждением диафиза лучевой кости при использовании метода чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спицевой компоновки. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 95-99, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.13.

Dynamics of Blood Values in Patients with Radial Shaft Injury after Using Transosseous Osteosynthesis by External Fixation Pin DeviceKinash I.N.¹, Puseva M.E.², Butaev Ch.Z.¹, Ippolitova E.G.¹¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)**Abstract**

Transosseous osteosynthesis continues to occupy a leading position among the methods of treatment of damage to the tubular bones of the extremities. This article presents a survey of 47 patients: 22 men and 25 women aged 25 to 60 years with fractures in the middle third of the radial shaft with displacement of bone fragments. The peculiarity of the external fixation device we used is that all transosseous elements are represented by 1.5 mm pins, inserted through both cortical layers of each bone, at levels from I and VIII. The pins are inserted simultaneously through both bones, thus excluding the rotational function of the forearm.

The essence of the study is a comparative analysis of the blood system parameters in patients with diaphyseal injuries of the radial bone, operated by the transosseous osteosynthesis method using the external fixation device of pin configuration. Any damage to the body, (a fracture or related surgery), is accompanied with various changes in the system of hemodynamics and metabolism.

The laboratory blood tests performed in the group of patients with damage to the radial shaft treated with transosseous osteosynthesis by external fixation device of pin configuration, revealed certain regularities in changing of blood parameters: increased number of platelets, increased level of fibrinogen and level of soluble fibrin complexes, which promotes the activation of the internal mechanism of blood clotting.

Key words: platelets, fibrinogen, soluble fibrin complexes

For citation: Kinash I.N., Puseva M.E., Butaev Ch.Z., Ippolitova E.G. Dynamics of blood values in patients with radial shaft injury after using transosseous osteosynthesis by external fixation pin device. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 95-99, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.13.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Количество случаев травм верхней конечности продолжает возрастать, и их частота достигает 20–30 % от числа пациентов травматологических отделений [11]. Повреждения костей предплечья с повреждением целостности костной ткани занимают второе место после переломов костей голени [3], и их частота варьирует в пределах от 7,1 до 53 % от общего количества переломов длинных трубчатых костей [5]. Переломы диафизов костей предплечья встречаются в 13–15 % случаев среди всех переломов костей предплечья.

Среди повреждений длинных трубчатых костей наибольшие трудности для лечения представляют именно переломы диафизов костей предплечья, в большей степени лучевой кости. Несмотря на широкое разнообразие методов лечения данной патологии, процент неудовлетворительных результатов при использовании консервативных методов составляет 13–60 %, при использовании оперативных методов – 10,3–70 % [4].

Чрескостный остеосинтез продолжает оставаться одним из ведущих методов лечения диафизарных повреждений костей предплечья [11] как наиболее малотравматичный и щадящий метод, который позволяет закрытым способом устранять смещения костных отломков, одномоментно и во времени, жёстко и стабильно их фиксировать, создавая оптимальные условия для остеорегенерации и сохраняя функцию в смежных суставах повреждённого сегмента. Хирургическое лечение изолированных повреждений диафиза лучевой кости проводится данным методом с использованием разных компоновок АВФ: спицевых [1], спице-стержневых [7, 8] и стержневых. Аппараты внешней фиксации первых двух групп имеют существенный недостаток, заключающийся в том, что на 3–4 недели обе кости предплечья фиксируются чрескостными элементами, вследствие чего выполнение ротационной функции в проксимальном и дистальном лучелоктевых суставах становится невозможным и приводит к развитию фиксированных ротационных контрактур предплечья. Ретроспективный анализ данных литературы свидетельствует о том, что формирование стойкого и выраженного в различной мере дефицита вращения предплечья при повреждениях костей данного сегмента достигает 83 %.

Уменьшение сроков восстановительного периода зависит от множества факторов, в том числе и от баланса между свёртывающей и противосвёртывающей системами крови [10]. Нарушение баланса в системе гемостаза влияет на функциональное состояние во всех органах и системах организма [9], не исключается влияние и на репаративный остеогенез при переломах длинных трубчатых костей. В связи с тем, что основные показатели системы гемостаза просты и доступны для исследования, в отличие от параметров многих других систем организма, появ-

ляется возможность использования их как способа ориентировочной оценки степени тяжести и стадии течения различных повреждений и заболеваний, а также в качестве прогностических признаков развивающейся патологии и её предупреждения [2, 6]. Данные литературы о влиянии введённых чрескостных элементов на систему крови при выполнении чрескостного остеосинтеза повреждённой кости весьма ограничены и касаются изучения, главным образом, гематологического статуса, что не отражает истинные изменения показателей периферической крови в данной группе больных.

В этой связи данное направление комплексного исследования гемостатических показателей, включая результаты сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звеньев, исследование физиологических антикоагулянтов, фибринолитической системы и показателей активации внутрисосудистого свёртывания крови при использовании чрескостного метода является перспективным и требует дальнейшего развития.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику лабораторных показателей крови у больных с диафизарными повреждениями лучевой кости при использовании метода чрескостного остеосинтеза с помощью аппарата внешней фиксации спицевой компоновки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Обследовано 47 пациентов (22 мужчины и 25 женщин) в возрасте от 25 до 60 лет с переломом средней трети диафиза лучевой кости со смещением костных отломков.

Забор крови для исследования проводили утром натощак из локтевой вены в пластиковые пробирки для гематологических исследований в следующие сроки: до операции, на 3-и и 7-е сутки после операции. Определяли эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, фибриноген, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). На коагулометре Sysmex (Япония) определяли АПТВ, фибриноген, РФМК при помощи диагностических наборов фирмы «Технология-стандарт». Эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-5300 (Китай).

Чрескостный остеосинтез аппаратом Г.А. Илизарова выполняли согласно «Методу унифицированного обозначения чрескостного остеосинтеза» [7, 8].

Можно выделить следующую особенность компоновки АВФ: чрескостные элементы представлены спицами диаметром 1,5 мм, проведёнными через оба кортикальных слоя каждой кости на уровнях I и VIII. Спицы проведены одновременно через обе кости, таким образом исключается ротация предплечья.

состояние гистогематического барьера определяется их количеством. Продукция тромбоцитов регулируется тромбоцитопоэтинами, образующимися в костном мозге, селезёнке, печени. В свою очередь активность тромбопоэтинов регулируется интерлейкинами (ИЛ-6 и ИЛ-11), которые являются маркерами воспалительного процесса [2]. По литературным данным, при воспалении повышается количество тромбопоэтинов, вследствие чего меняются агрегационные свойства тромбоцитов.

Также наблюдалось повышение фибриногена (с 58 до 62 %), по сравнению с показателями в дооперационном периоде, что, возможно, связано с острофазовой реакцией организма на механическое повреждение мягких тканей, кости при проведении спиц. Повышение фибриногена означает, что система гемостаза активирована, и существует опасность образования тромбов, или же в организме протекает острая фаза воспалительного процесса.

Исследование АПТВ не выявило статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения.

При исследовании РФМК, являющихся маркерами внутрисосудистого свёртывания крови, нами было выявлено увеличение их уровня на 3-и сутки на 62–68 %, на 7-е сутки – на 32–39 %, по сравнению с показателями в дооперационном периоде.

Таким образом, суммируя все данные по исследованию лабораторных показателей крови при хирургическом лечении диафизарных переломов лучевой кости с применением метода чрескостного остеосинтеза с помощью аппарата внешней фиксации спицевой компоновки, можно сделать заключение о том, что такие лабораторные показатели, как эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, АПТВ, находились в пределах нормы и не вызывали нарушений системы гемостаза, так как статистически значимо не изменялись на протяжении всего периода наблюдения. Такие показатели крови, как тромбоциты, фибриноген и РФМК, претерпевают выраженные изменения, которые свидетельствуют о наличии воспаления и риске тромбообразования оперированной конечности. Сквозное проведение четырёх спиц и двух консольных при монтаже аппарата внешней фиксации вызывает дополнительную механическую травму сегмента и, следовательно, активацию процессов свёртывания как по внешнему механизму за счёт поступления в кровяное русло тромбопластина, так и по внутреннему – за счёт контакта с повреждённой поверхностью эндотелия. После травмы эндотелий превращается в мощный стимулятор свёртываемости. При его повреждении происходит прилипание тромбоцитов к поверхностно расположенным волокнам коллагена.

ВЫВОДЫ

1. Выявленные закономерности изменения в системе гемостаза имеют значение при планировании оперативных вмешательств у пациентов с диафизарными повреждениями лучевой кости с использованием метода чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спицевой компоновки.

2. Применение чрескостного остеосинтеза с помощью АВФ спицевой компоновки при повреждениях диафиза лучевой кости у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии, не вызывает значимых изменений следующих показателей крови: эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, – в связи с отсутствием статистически значимой разницы показателей дооперационных и послеоперационных значений скрининговых тестов.

3. Активация элементов системы гемостаза у пациентов с повреждением диафиза лучевой кости в послеоперационном периоде на 3-и сутки сопровождается гиперкоагуляцией, повышением показателей фибриногена и РФМК, увеличением количества тромбоцитов. Поэтому необходим постоянный контроль лечащим врачом этих показателей на всех этапах реабилитации с целью оценки состояния пациента и возможности своевременной профилактики осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Мазуркевич Г.С. Шок. Теория, клиника, организация протившоковой помощи. – СПб.: Политехника, 2004. – 539 с.
2. Гланц Р.М. Гемостаз и гомеостаз // Гематология и трансфузиология. – 1989. – № 6. – С. 7–13.
3. Гольдман Б.Л., Литвинова Н.А. Исходы лечения закрытых диафизарных переломов костей предплечья // Ортопедия, травматология. – 1980. – № 2. – С. 57–58.
4. Горячев А.Н., Фоминых А.А., Игнатъев А.Г. Ротационная контрактура у больных с переломами костей предплечья // Гений ортопедии. – 2001. – № 2. – С. 97–98.
5. Каплан А.В., Лирцман В.М., Кузьменко В.В., Антонов А.И. Аппарат для репозиции предплечья // Новые решения актуальных проблем в травматологии и ортопедии: учеб. пособие. – М., 2001. – С. 206–207.
6. Климович Л.Г., Иващенко А.А., Рудько И.А. Высвобождение АТФ из плотных гранул и агрегация тромбоцитов у больных после шунтирования. Контроль дезагрегантной терапии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – № 2 (18). – С. 37–45.
7. Соломин Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова. – СПб.: ООО «МОРСАР АВ», 2005. – 544 с.
8. Соломин Л.Н., Корнилов Н.В., Войтович А.В., Кулик В.И., Лаврентьев В.А. Метод унифицированного обозначения чрескостного остеосинтеза: метод рекомендации МЗ РФ № 2002/134. – СПб., 2004. – 21 с.
9. Судаков К.В. Теория функциональных систем. – М., 1996. – 95 с.
10. Травматическая болезнь и её осложнения / Под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.
11. Швецов В.И., Швед С.И., Сысенко Ю.М. Чрескостный остеосинтез при лечении оскольчатых переломов. – Курган, 2002. – 137 с.

REFERENCES

1. Bagnenko SF, Mazurkevich GS. (2004). Shock. Theory, clinic, organization of antishock care [*Shok. Teo-*

riya, klinika, organizatsiya protivoshokovoy pomoshchi]. Sankt-Peterburg, 539 p. (in Russ.)

2. Glants RM. (1989). Hemostasis and homeostasis [Gemostaz i gomeostaz]. *Gematologiya i transfuziologiya*, (6), 7-13. (in Russ.)

3. Gol'dman BL, Litvinova NA. (1980). Outcomes of treatment of closed diaphyseal fractures of forearm bones [Iskhody lecheniya zakrytykh diafizarnykh perelomov kostey predplech'ya]. *Ortopediya, travmatologiya*, (2), 57-58. (in Russ.)

4. Goryachev AN, Fominykh AA, Ignat'ev AG. (2001). Rotational contracture in patients with fractures of the forearm bones [Rotatsionnaya kontraktura u bol'nykh s perelomami kostey predplech'ya]. *Geniy ortopedii*, (2), 97-98. (in Russ.)

5. Kaplan AV, Lirtsman VM, Kuz'menko VV, Antonov AI. (2001). The device for repositioning the forearm [Apparat dlya repozitsii predplech'ya]. *Novye resheniya aktual'nykh problem v travmatologii i ortopedii: ucheb. posobie*, Moskva, 206-207. (in Russ.)

6. Klimovich LG, Ivashchenko AA, Rud'ko IA. (2004). Release of ATP from dense granules and platelet aggregation in patients after shunting. Control of disaggregant therapy [Vysvobozhdenie ATF iz plotnykh granul i agre-

gatsiya trombocitov u bol'nykh posle shuntirovaniya. Kontrol' dezagregantnoy terapii]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, (2) 18, 37-45. (in Russ.)

7. Solomin LN. (2005). Basics of transosseous osteosynthesis with Ilizarov device [Osnovy chreskostnogo osteosinteza apparatom G.A. Ilizarova]. Sankt-Peterburg, 544 p. (in Russ.)

8. Solomin LN, Kornilov NV, Voytovich AV, Kulik VI, Lavrent'ev VA. (Eds). (2004). Method of unified designation of transosseous osteosynthesis: guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 2002/134 [Metod unifikirovannogo oboznacheniya chreskostnogo osteosinteza: metod. rekomendatsii MZ RF № 2002/134]. Sankt-Peterburg, 21 p. (in Russ.)

9. Sudakov KV. (1996). Theory of functional systems [Teoriya funktsional'nykh sistem]. Moskva, 95 p. (in Russ.)

10. Seleznev SA, Bagnenko SF, Shapot YB, Kurygina AA. (Eds). (2004). Traumatic disease and its complications [Travmaticheskaya bolezn' i ee oslozhneniya]. Sankt-Peterburg, 414 p. (in Russ.)

11. Shvetsov VI, Shved SI, Sysenko YM. (2002). Transosseous osteosynthesis in the treatment of comminuted fractures [Chreskostnyy osteosintez pri lechenii oskol'chatykh perelomov]. Kurgan, 137 p. (in Russ.)

Сведения об авторах

Кинаш Ирина Николаевна – кандидат биологических наук, врач-лаборант лаборатории клинической диагностики, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: kinash60@mail.ru)

Пусева Марина Эдуардовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая травматолого-ортопедическим отделением, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: puseva@rambler.ru)

Бутаев Чингиз Захирович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, заведующий операционным блоком, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: chingiz-2307@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-2749-2768>

Ипполитова Елена Геннадьевна – научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: elenaippolitova@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

Information about the authors

Irina N. Kinash – Cand. Sc. (Biol.), Medical Laboratory Scientist at the Laboratory of Clinical Diagnostics, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: kinash60@mail.ru)

Marina E. Puseva – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Traumatology and Orthopedics Unit, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedy and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: puseva@rambler.ru)

Chingiz Z. Butaev – Junior Research Officer at the Research and Clinical Department of Traumatology, Head of the Surgery Unit, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: chingiz-2307@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-2749-2768>

Elena G. Ippolitova – Research Officer at the Research and Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: elenaippolitova@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

и случаи формирования ложного сустава несвободного аутотрансплантата, а также перелома винтов в костной ткани. Также не было выявлено никаких осложнений в послеоперационном периоде и ранних послеоперационных осложнений в частности.

Заключение. Пилотное исследование с применением современных биodeградируемых имплантов при костно-пластической стабилизации плечевого сустава при рецидивирующей нестабильности наглядно продемонстрировало его эффективность и безопасность у пациентов молодого и трудоспособного возраста. Тем не менее, учитывая небольшое количество пациентов в пилотном исследовании, невозможно полностью экстраполировать его результаты на все случаи использования биodeградируемых имплантов. В связи с этим для долгосрочного последующего наблюдения и выявления возможных нежелательных побочных эффектов необходимо проведение масштабных многоцентровых клинических рандомизированных исследований.

Ключевые слова: плечевой сустав, нестабильность, хирургическое лечение, биodeградируемые импланты

Для цитирования: Монастырев В.В., Пусева М.Э., Пономаренко Н.С. Наш первый опыт применения биodeградируемых имплантов при хирургическом лечении хронической посттравматической передней нестабильности плечевого сустава по методике Бристолу – Летарже. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 100-106, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.14.

BACKGROUND

By “chronic posttraumatic shoulder instability” we mean repeated episodes of shoulder dislocation due to the complication of acute traumatic dislocation and causing joint dysfunction [2, 3, 9, 12]. Main reason of recurring shoulder dislocation is primary injury of bony margin of anterior glenoid cavity, which occurs in 67–91 % of cases according to various estimates [5, 6, 10, 14, 15]. In course of time, this injury causes bone fragment lysis and consolidation of the remained fragment with scapula articular process in malposition. The latter predetermines formation of different-sized bone defect of scapula articular surface. Area of a bone defect is directly proportional to the number of micro-injuries occurring in the process of repeated dislocations of humeral head.

Injured structures can be repaired using surgical treatment that is aimed at the restoration of anatomical-functional stabilization of humeral head [1, 2, 3, 5, 8, 14]. At the present time, based on the bone defect visualization using multi-layer spiral computed tomography, the osteoplasty of marginal bone defect of scapula articular process is used. If the area of bone defect is less than 15 % of total area, the most reliable and safe surgical method is the Latarjet – Bristow procedure [6].

Traditionally, non-free autograft is attached to the bone defect by one or two metal screws. One of the causes of a repeated surgery is a removal of the screws due to a pain during shoulder joint movement, which is caused by the closeness of a screw-head and humeral head. Another disadvantage of using metal screws is a lifelong fixation of an autograft even after its compression to the bone

defect of scapula articular process in order to achieve the consolidation. After the consolidation of an autograft, there is no need to use the screws and besides that, a metal screw can eventually widen bone canal causing problems in case of repeated shoulder surgeries. Finally, metal screws can become the artefacts while further magnetic resonance imaging.

To avoid these potential problems, we considered the possibility of using biodegradable screws for autograft fixation.

The **aim** of our research was to assess the effectiveness and safety of biodegradable implants in the treatment of patients with chronic posttraumatic anterior shoulder instability under conditions of bone defect of glenoid cavity margin by the restoration of anatomic shape and structure of scapula articular surface. Biodegradable screws should provide proper compression, maintain strong fixation of an autograft, be safe in the long term and completely fit into the bone tissue in the area of fixation.

MATERIALS AND METHODS

The pilot study included the patients admitted to the clinic of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology from November 2014 to December 2015. According to the Good Clinical Practice protocol, all patients were qualified to be eligible for either inclusion or exclusion criteria. Representatives of the producers of biodegradable implants have all enabling documents presented on their official web site.

All patients included in the study were the citizens of the Irkutsk Region (average age – 25.18 ± 2.4 years

Comparative analysis of patients with chronic posttraumatic shoulder instability with bone defect of glenoid cavity (M ± m)

Table 1

Criteria	Treatment group (n = 7)
Age (years)	25.18 ± 2.4
Gender (abs., %)	Male – 6 (85.7 %) Female – 1 (14.3 %)
Injured side	Right – 5 (71.4 %) Left – 2 (28.6 %)
Number of shoulder dislocations	25.38 ± 2.2
Term of hospital stay (from the moment of the first dislocation), months	26.12 ± 12.6
Night shoulder dislocations (abs., %)	7 (100 %)
Bone defect of glenoid cavity (3D multi-layer spiral CT), %	12.2 ± 2.34

(from 18 to 30 years), 6 men and 1 woman; Table 1). Pilot study allowed us to determine the power of the research with 90 % confidential interval and to ascertain clinical effectiveness of this method of treatment.

The hospital period was the same for all the patients. They all were given similar recommendations at the discharge from the hospital. The next day after the discharge, a patient applied to the out-patient hospital at the place of his/her residence for further management and rehabilitation. In 3, 6 and 12 months after the surgery, a patient had a scheduled visit to the clinic of ISCST. In a year after the surgery, an Individual list of a patient was collected and statistical analysis was performed.

We developed and used the "Individual list of the estimation of functional outcomes of surgical treatment" as a method of documentation of objective and subjective evidence of patients who participated in the study. It included estimation of range of motions in surgically operated arm, Visual Analogue Scale (VAS) of pain, integral estimation of functional outcomes using Rowe/Zarins scale and DASH.

Statistical analysis was conducted using Russian version of Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA, license № AXAR301F643210FA-C; the rightsholder: Scientific Center of Surgery and Traumatology). To determine statistical significance of functional outcomes, we used nonparametric Wilcoxon test. Differences between the groups were statistically significant at $p \leq 0.05$.

Biodegradable screws

We used 4.5 mm *Activa screw* biodegradable compressing screws composed of conjoint polymer L-lactic / conjoint glycolic acid (PLGA 85L/15G) (Figure 1). Screws were inserted in accordance with the producer's instruction and they are supposed to maintain strong fixation during first 8 weeks after the insertion with full degradation within about 2 years. These polymers dissolve *in vivo* during hydrolytic degradation into α -hydroxyacids, which are excreted metabolically. The screws are compatible with AO instruments and have metal single-use adaptor for insertion.

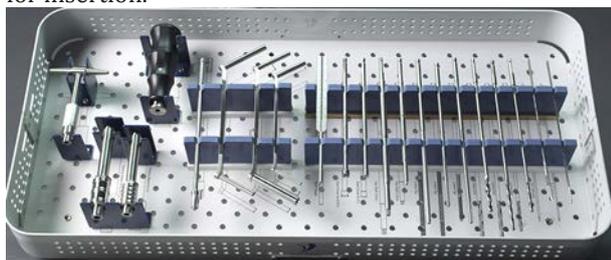


Fig. 1. Instruments for biodegradable compressing screws (*Activa screw*).

Surgical technique

In aseptic conditions, under regional anesthesia and with a patient's "beach chair" position, surgical incision up to 5 cm from the apex of scapula coracoid process towards axillary fold is made. Acromial and clavicular portions of deltoid muscle are expanded by blunt dissection. Surgical approach to subdeltoid spatium and coracoid process of left shoulder is performed. Using scoop, we dissect away *processus coracoideus* apex (v-shaped, inverted,

1.0 × 1.0 × 2.0 cm) and attached muscles (short head of biceps and coracobrachial muscle). Cortical layer of the lower part of a bone is removed using oscillating saw to make a flat surface of cancellous bone; muscles are fixed by the retaining fibers and are retracted downwards and medially. Shoulder is rotated outwards. Longitudinal dissection of subscapular muscle at the levels of middle and lower thirds was performed routinely. Vertical arthro-tomy is made, joint is examined. Found: bone fragment of anteroinferior glenoid cavity margin 1.0 × 0.5 × 0.5 cm consolidated in malposition; absence of glenoid labrum of scapula; when inward surgical release a bone defect of scapula articular surface is detected. When abduction 90° and external rotation 90°, free anteroinferior humeral head luxation occurs. Bone defect of anterior scapula articular surface is skeletonized up to slight bleeding. Non-free autograft was fixated to the bone defect zone in parallel to scapula articular surface and diafixated by two 1.0 mm Kirschner wires. A hole in central part of coracoid process of scapula was made using 3.2 mm burr. The hole was finished with 4.5 mm tap drill and multiflute drill. The autograft is fixated with 3.5 mm biodegradable wire (*Activa screw*) 35 mm long. Apex of coracoid process is moved and fixated with 3.5 mm screw. Defect of the capsule is cut down, and free part of capsular graft is fixated to the moved apex of coracoid process with absorbable polyester suture 3/0. Wound is flushed with Ringer's solution, Redon drainage is set, and wound is cut down in layers. Hemostasis control during the surgery – dry. Aseptic dressing is applied. Left arm is fixed with Desault's bandage.

Rehabilitation

We recommended the patients to fixate the operated arm with Desault's bandage for 4 weeks. From the 2nd day after the surgery, isometric exercises were advised. In 4 weeks after the surgery, the fixation of the operated arm ceased. A patient was referred to the rehabilitation therapy that included therapeutic massage of collar zone, exercise therapy, physiotherapeutic procedures (electro-stimulation of supraspinatus and infraspinatus tendons) up to 10 sessions aimed at the gain of motions in arm and shoulder in particular and at restoration of tone in shoulder girdle muscles. In 3 months after the surgery, a patient had a scheduled visit to the clinic of ISCST and basing on the clinical and X-ray evidences a physician permitted him to return to sport activities.

X-ray diagnostics

In preoperative period, all patients had standard two-dimensional (frontal and lateral) roentgenograms (Figure 2), multi-layer spiral computed tomography with 3D-reconstruction of shoulder joint from both intact (Figure 3) and injured sides. This examination allowed us to estimate and to plan the extent of surgical procedure. The patients included in this study had marginal bone defect of scapula articular process less than 15 % of total area in comparison with intact arm. In postoperative period, all patients had check-up X-ray of operated shoulder right after the surgery (Figure 4). In 3 months after the surgery, the patients had MRI (Figure 5) in order to examine the consolidation of an autograft to the zone of bone defect.

RESULTS



Fig. 2. Patient S. X-rays of left shoulder joint: **a** – frontal; **b** –axial.

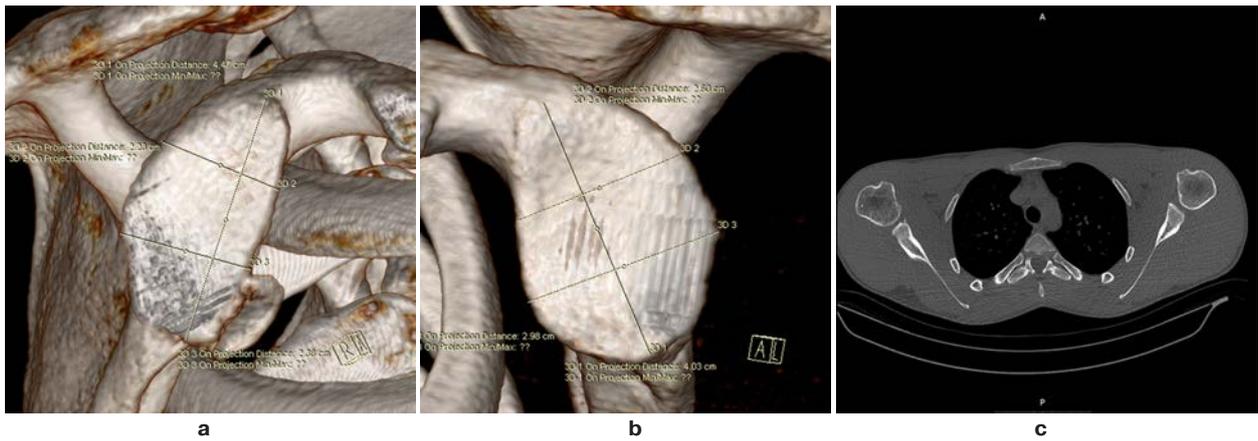


Fig. 3. Patient S. Multi-layer spiral computed tomography with 3D-reconstruction of shoulder joints: **a** – 3D-reconstruction of articular surface of injured scapula; **b** – 3D-reconstruction of articular surface of intact scapula; **c** – axial section of injured shoulder joint.



Fig. 4. Patient S. Check-up X-ray of the left shoulder joint after the surgery.



Fig. 5. Patient S. MRI of left shoulder joint in 6 months after the surgery: a – axial; b – frontal; c – lateral.

The results of surgical treatment of patients were assessed by the further criteria: 1) common clinical criteria – duration of surgical procedure, extent of intra- and postoperative blood loss, total blood loss, terms of inpatient treatment; 2) functional criteria – range of motions in surgically operated arm, functional scales; 3) X-ray evidence; 4) intra- and postoperative complications.

Dynamics of range of certain types of motions in shoulder joint (Table 2) from the 3rd month after the surgery shows strong functioning of an arm along with minimum changes which do not affect life quality. In the following observation periods, an increase in the range of motions is evident: the patients are able to have full range of motions due to the restoration of congruence of scapula articular surface and without a risk of recurrence of dislocation.

Subjective evidence about postoperative recovery is presented by the data from Rowe/Zarins and DASH questionnaires. In 3 months after the surgery functional results were assessed by Rowe/Zarins scale – 98 ± 1.02 points, and by DASH – 3.29 ± 3.29 points. These results show that the patients totally recovered and got back to normal life.

X-ray evidence analysis showed consolidation of non-free autograft to the zone of scapula bone defect without osteolysis or widening of a drilled hole. All bone autograft are positioned edge-to-edge with the joint (a proper position).

We did not observe any failure of union or any formation of false joint of non-free autograft in our research. Besides, we did not observe any screw fractures in bone tissue.

Beyond that, we did not observe any complication in postoperative period, in particular there were no cases of early postoperative complications, such as hematomas, infections, synovitis, which testifies to the safety of the implants.

DISCUSSION

One of the modern trends in orthopedic surgery is using biodegradable implants. First, this is because no repeated surgeries for the implant removal are required (which is good from economic point of view) as the composition of biodegradable implants causes its full absorption in biological tissue. Second, an affection of metal on biological tissue and on bone tissue in particular causes osteolysis and implant migration in a long-term period. Third, metal screws can become the artefacts in further magnetic resonance imaging and can cause restricted visualization of an operated segment.

Unfortunately, an experienced orthopedic surgeon often deals with patients who were previously operated in this segment, and in case of repeated injures of an operated segment, previously fixed metal implants can cause some technical difficulties (i.e. bone canals from the screws, possible latent infection in the area of metal implants etc.).

Following on from the results of the pilot study, we can make a preliminary conclusion that the use of biodegradable implants with a set of instruments helps increasing accuracy of adaptation of a bone implant in the zone of bone defect:

Table 2
Range of motions in operated patients, ° ($M \pm m$)

Criteria	Treatment group (n = 7)
<i>flexion</i>	
Before the surgery	93.97 ± 7.15
3 months after the surgery	110.29 ± 5.64
6 months after the surgery	117.94 ± 3.14
2 months after the surgery	119.2 ± 1.05
<i>extension</i>	
Before the surgery	47.35 ± 5.12
3 months after the surgery	40 ± 5.36
6 months after the surgery	50.88 ± 3.49
2 months after the surgery	56.76 ± 3.04
<i>abduction</i>	
Before the surgery	94.41 ± 8.85
3 months after the surgery	103.23 ± 5.98
6 months after the surgery	113.82 ± 4.32
2 months after the surgery	118.82 ± 2.07
<i>external rotation</i>	
Before the surgery	13.52 ± 5.50
3 months after the surgery	13.52 ± 4.49
6 months after the surgery	27.64 ± 6.02
2 months after the surgery	38.82 ± 6.67

1. Cannulated drill and tap drill make it possible to minimize the misalignment of an autograft along guide wire in the area of bone defect of scapula articular process.

2. Cannulated hole in the screw helps fixating an autograft without removal of guide wire.

3. Compressing form of the screw helps to achieve primary fixation of an autograft to the zone of bone defect.

In our opinion, using biodegradable screws helps increasing economical effectiveness of medical technologies owing to the decreasing injury rate at the repeated surgeries on account of the removal of metal implants.

Using biodegradable screws in surgical treatment of patients with chronic posttraumatic anterior shoulder instability under conditions of bone defect of scapula articular surface has high compliance.

Besides, biodegradable screws, according to the producer, were constructed with the mechanism of internal dynamic compression (autocompression). This makes it possible to achieve additional compression in the formed bone canal for account of the characteristics under hydrolysis conditions: increase in its diameter and decrease in its length for 1–2 % from the initial size guarantees stable compression in the period of bone regeneration. Unfortunately, we had no opportunity to test these characteristics of the screws that is why we cannot comment on these data.

Absence of postoperative complications along with consolidation of an autograft allows us to make a conclusion about the safety of modern biodegradable implants.

CONCLUSION

Pilot study with use of modern biodegradable implants in osteoplastic stabilization of shoulder joint at recurring instability showed their effectiveness and safety in patients of young and active working age. However, considering small number of patients in pilot study we cannot extrapolate our results to all similar and analogue cases of using biodegradable implants. In this regard, it is necessary to perform major multicenter clinical randomized study for further long-term observation and detection of possible unwanted side effects.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов С.В., Ковалерский Г.М. Плечо: современные хирургические технологии. – М.: Медицина, 2009. – 192 с.

2. Доколин С.Ю. Хирургическое лечение больных с передними вывихами плеча с использованием артроскопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – 24 с.

3. Ковтун В.В., Гаджиев М.М. О лечении привычного вывиха плеча // Военно-медицинский журнал. – 2000. – № 7. – С. 68–69.

4. Монастырев В.В. Хирургическое лечение пациентов с хронической посттравматической передней нестабильностью плечевого сустава при костном дефекте суставной поверхности лопатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2014. – 28 с.

5. Монастырев В.В., Сидорова Г.В., Васильев В.Ю., Пусева М.Э. Поиск путей оптимизации хирургического лечения посттравматической переднемедиальной

нестабильности плечевого сустава у пациентов молодого и трудоспособного возраста // Акта Biomedica Scientifica. – 2010. – № 5. – С. 93–98.

6. Монастырев В.В., Сидорова Г.В., Сорокинов В.А., Васильев В.Ю., Шевченко Ю.В., Петрова В.Ю. Диагностическое значение мультиспиральной компьютерной томографии с трехмерной реконструкцией при посттравматической переднемедиальной нестабильности плечевого сустава: открытое проспективное исследование // Медицинская визуализация. – 2012. – № 2. – С. 115–121.

7. Ярмолович В.А., Кезля О.П., Руцкий А.В., Харкович И.И. Роль костных дефектов суставной впадины лопатки в возникновении передней нестабильности плечевого сустава // Матер. республ. (междуна.) науч.-практ. конф. «Современные аспекты оказания специализированной травматолого-ортопедической помощи». – 2010. – С. 157–158.

8. Brunner UH (2009). Arthropathy of instability. Causes, treatment options and results. *Orthopade*, 38 (1), 83-92.

9. Farrar NG, Malal JJ, Fischer J, Waseem M (2013). An overview of shoulder instability and its management. *Open Orthop J*, (7), 338-346.

10. Griesser MJ, Harris JD, McCoy BW, Hussain WM, Jones MH, Bishop JY, Miniaci A (2013). Complications and re-operations after Bristow – Latarjet shoulder stabilization: a systematic review. *Shoulder Elbow Surg*, 22 (2), 286-292.

11. Hovelius L, Akermark C, Albrektsson B, Berg E, Korner L, Lundberg B, Wredmark T (1983). Bristow – Latarjet procedure for recurrent anterior dislocation of the shoulder. A 2–5 year follow-up study on the results of 112 cases. *Acta Orthop Scand*, 54 (2), 284-290.

12. Iqbal S, Jacobs U, Akhtar A, Macfarlane RJ, Waseem M (2013). A history of shoulder surgery. *Open Orthop J*, (6), 305-309.

13. Longo UG, Loppini M, Rizzello G, Romeo G, Huijsmans PE, Denaro V (2013). Glenoid and humeral head bone loss in traumatic anterior glenohumeral instability: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, (Jan 29). [Epub ahead of print]

14. Milano G, Grasso A, Russo A, Magarelli N, Santagada DA, Deriu L, Baudi P, Bonomo L, Fabbriani C (2011). Analysis of risk factors for glenoid bone defect in anterior shoulder instability. *Am J Sports Med*, (39), 1870-1876.

15. Ochoa EJ, Burkhart SS (2008). Bone defects in anterior instability of the shoulder: diagnosis and management. *Oper Techn Orthop*, (18), 68-78.

REFERENCES

1. Arkhipov SV, Kovalerskiy GM (2009). Shoulder: Modern surgical techniques [*Plecho: sovremennyye khirurgicheskie tekhnologii*]. 192 p.

2. Dokolin SY (2002). Using arthroscopy in surgical treatment of patients with anterior shoulder dislocations: Abstract of Dissertation of Candidate of Medical Sciences [*Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s perednimi vyvikhami plecha s ispol'zovaniem artroskopii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk*], 24 p.

3. Kovtun VV, Gadzhiev MM (2000). On the treatment of shoulder-slip [O lechenii privychnogo vyvikhha plecha]. *Voенно-медицинский журнал*, (7), 68-69.

4. Monastyrev VV (2014). Surgical treatment of patients with chronic posttraumatic anterior shoulder instability at bone defect of scapula articular surface: abstract of dissertation of Candidate of Medical Sciences [Khirurgicheskoe lechenie patsientov s khronicheskoy post-travmaticheskoy peredney nestabil'nost'yu plechevogo sustava pri kostnom defekte sustavnoy poverkhnosti lopatki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk], 29 p.

5. Monastyrev VV, Sidorova GV, Vasilyev VY, Puseva ME (2010). Searching ways of optimization of surgical treatment of posttraumatic anteromedial shoulder instability in patients of young and active working age [Poisk putey optimizatsii khirurgicheskogo lecheniya posttravmaticheskoy perednemedial'noy nestabil'nosti plechevogo sustava u patsientov molodogo i trudospobnogo vozrasta]. *Acta Biomedica Scientifica*, (5), 93-98.

6. Monastyrev VV, Sidorova GV, Sorokovikov VA, Vasilyev VY, Shevchenko YV, Petrova VY (2012). Diagnostic value of multi-layer spiral computed tomography with 3D-reconstruction in posttraumatic anteromedial shoulder instability: open prospective study [Diagnosticheskoe znachenie mul'tispiral'noy komp'yuternoy tomografii s trekhmernoy rekonstruktsiyey pri posttravmaticheskoy perednemedial'noy nestabil'nosti plechevogo sustava: otkrytoe prospektivnoe issledovanie]. *Meditinskaya vizualizatsiya*, (2), 115-121.

7. Yarmolovich VA, Kezlya OP, Rutskiy AV, Kharkovich II. (2010). Role of bone defects of scapula glenoid cavity in development of anterior shoulder instability [Rol' kostnykh defektov sustavnoy vpadiny lopatki v vozniknovenii peredney nestabil'nosti plechevogo su-

stava]. *Materialy respublikanskoj (mezhdunarodnoy) nauchno-prakticheskoy konferentsii "Sovremennye aspekty okazaniya spetsializirovannoy travmatologo-ortopedicheskoy pomoshchi"*, 157-158.

8. Brunner UH (2009). Arthropathy of instability. Causes, treatment options and results. *Orthopade*, 38 (1), 83-92.

9. Farrar NG, Malal JJ, Fischer J, Waseem M (2013). An overview of shoulder instability and its management. *Open Orthop J*, (7), 338-346.

10. Griesser MJ, Harris JD, McCoy BW, Hussain WM, Jones MH, Bishop JY, Miniaci A (2013). Complications and re-operations after Bristow – Latarjet shoulder stabilization: a systematic review. *Shoulder Elbow Surg*, 22 (2), 286-292.

11. Hovelius L, Akermark C, Albrektsson B, Berg E, Korner L, Lundberg B, Wredmark T (1983). Bristow – Latarjet procedure for recurrent anterior dislocation of the shoulder. A 2–5 year follow-up study on the results of 112 cases. *Acta Orthop Scand*, 54 (2), 284-290.

12. Iqbal S, Jacobs U, Akhtar A, Macfarlane RJ, Waseem M (2013). A history of shoulder surgery. *Open Orthop J*, (6), 305-309.

13. Longo UG, Loppini M, Rizzello G, Romeo G, Huijsmans PE, Denaro V (2013). Glenoid and humeral head bone loss in traumatic anterior glenohumeral instability: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, (Jan 29). [Epub ahead of print]

14. Milano G, Grasso A, Russo A, Magarelli N, Santagada DA, Deriu L, Baudi P, Bonomo L, Fabbriani C (2011). Analysis of risk factors for glenoid bone defect in anterior shoulder instability. *Am J Sports Med*, (39), 1870-1876.

15. Ochoa EJ, Burkhart SS (2008). Bone defects in anterior instability of the shoulder: diagnosis and management. *Oper Techn Orthop*, (18), 68-78.

Information about the authors

Vasily V. Monastyrev – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Research and Clinical Department of Traumatology, Physician at Traumatology and Orthopedics Unit, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. (3952) 29-03-57; e-mail: iscst@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-4711-9490>

Marina E. Puseva – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of Traumatology and Orthopedics Unit, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Assistant Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100)

Nikolay S. Ponomarenko – Research Officer at the Research and Clinical Department of Traumatology, Physician at Traumatology and Orthopedics Unit, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. (3952) 29-03-57)  <http://orcid.org/0000-0001-6210-3492>

ХИРУРГИЯ SURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.15

УДК 616-007.274

Аюшинова Н.И.^{1,2}, Шурыгина И.А.¹, Григорьев Е.Г.^{1,2}, Шурыгин М.Г.¹

Моделирование спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы)

¹ ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Резюме

Спаечная болезнь брюшной полости является распространённой медицинской проблемой, ухудшающей качество жизни пациентов. Спаечная кишечная непроходимость занимает первое место в структуре острой кишечной непроходимости. Количество осложнений и послеоперационная летальность не имеют тенденции к снижению, поэтому не прекращаются поиски способов профилактики спаечной болезни, для чего необходима экспериментальная модель адгезивного процесса брюшной полости. Известны различные повреждающие брюшину факторы, ведущие к образованию спаек. В экспериментальной хирургии известно множество способов моделирования спаечного процесса в брюшной полости с применением механических, химических, биологических, имплантационных факторов повреждения. Современные тенденции моделирования спаек в брюшной полости направлены на максимальное приближение модели к действующим хирургическим и гинекологическим технологиям. В обзоре произведены анализ и систематизация различных способов моделирования спаечного процесса в брюшной полости с применением возможных повреждающих брюшину факторов. Проанализирован выбор экспериментального животного, варианты повреждения брюшины с последующим возникновением асептического либо инфекционного воспаления. Также систематизированы шкалы оценки выраженности спаечного процесса. Количество моделей велико, и это отражает нерешённость проблемы и перспективность направления для научных изысканий.

Ключевые слова: спайки, брюшная полость, эксперимент, модель

Для цитирования: Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Григорьев Е.Г., Шурыгин М.Г. Моделирование спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 107-113, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.15.

Inducement of Experimental Abdominal Adhesions (Literature Review)

Ayushinova N.I.^{1,2}, Shurygina I.A.¹, Grigoriev E.G.^{1,2}, Shurygin M.G.¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Abstract

Adhesive disease of the abdominal cavity is a common medical problem that impairs the patients' life quality. Adhesive intestinal obstruction ranks first in the structure of acute bowel obstruction. The levels of complications and postoperative mortality are not likely to decrease. Consequently, the studies on preventing adhesive disease are still in progress, which requires an animal model to induce abdominal adhesive process. Numerous factors of peritoneum injury result in adhesion formation. Experimental surgery offers various techniques of inducing the adhesive process in the abdominal cavity based on mechanical, chemical, biological, implantation injury factors. Recent trends in intra-abdominal adhesion stimulation are designed to approximate at maximum an animal model and present surgical and gynecologic procedures. In the review article, we survey and systematize different ways of inducing intra-abdominal adhesive process with various injury factors. The choice of study animal, the ways of peritoneum injury, followed by septic or aseptic inflammation are analyzed. The rating scales for the severity of adhesive process are also organized and compared. The number of existing models is large which is evident of the outstanding problem and promising outlook of scientific research.

Key words: adhesions, abdominal cavity, experiment, model

For citation: Ayushinova N.I., Shurygina I.A., Grigoriev E.G., Shurygin M.G. Inducement of experimental abdominal adhesions (literature review). Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 107-113, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.15.

Спаечный процесс развивается в разные сроки послеоперационного периода у 67–95 % пациентов, пере-

нёсших хотя бы одно оперативное вмешательство на органах брюшной полости. Его развитие сопровождается

ся хроническим абдоминальным болевым синдромом, снижающим качество жизни пациентов. У женщин возможно нарушение репродуктивной функции [3, 21, 23].

Среди всех наблюдений острой кишечной непроходимости на долю спаечной болезни приходится 60–90 % случаев [9, 19], летальность составляет 13–40 % [8, 22] и не имеет тенденции к снижению [1, 3].

В Швеции прямые затраты на лечение спаечной болезни оценены в 13 млн долларов ежегодно [24].

Этиологические (альтерлирующие) факторы образования спаек многочисленны:

1. Механические: травмирование брюшины при рассечении, захватывании её инструментами, протирании марлевыми салфетками, иссечении участков брюшины при выполнении хирургического вмешательства.

2. Физические: высушивание брюшины воздухом, воздействие высокой температуры (ожоги) при использовании во время операции электроножа, лазерного излучения, плазменного скальпеля, горячих растворов.

3. Инфекционные: проникновение инфекции в брюшную полость эндогенным (воспаление органа брюшной полости с развитием местного и общего воспаления брюшины) и экзогенным (при ранении, прободении, вскрытии полого органа) путями.

4. Имплантационные: асептическое воспаление брюшины в результате оставления в брюшной полости тампонов, дренажных трубок, нерассасывающегося или длительно рассасывающегося шовного материала, талька с перчаток, кровоизлияний в брюшину при наложении швов.

5. Химические: действие веществ, вызывающих химический ожог и асептическое воспаление брюшины (йод, спирт, концентрированные растворы антибиотиков, фурацилина и др.) [6, 20, 27].

Для изучения этиологии, патогенеза спайкообразования, а также для разработки способов профилактики существует множество экспериментальных моделей спайкообразования в брюшной полости.

Важным моментом в дизайне по изучению спаечного процесса брюшной полости является выбор оптимального вида лабораторных животных. Анатомические различия в геометрии брюшной полости оказывают влияние на циркуляцию жидкости в брюшной полости, её объём и площадь поверхности брюшины. Так, площадь перитонеальной поверхности относительно поверхности тела больше у мелких лабораторных животных, чем у крупных (табл. 1). У разных животных отличается динамика процесса

элиминации вводимых в брюшную полость веществ, причём у мелких животных этот процесс протекает быстрее. Кроме того, у крысы и кролика очень выражена слепая кишка, что делает их оптимальной экспериментальной моделью.

Все модели для изучения спаечного процесса в брюшной полости можно условно разделить на монофакторные (чаще – введение в брюшную полость различных адьювантов) и полифакторные (одновременное применение различных повреждающих брюшину факторов).

Монофакторные модели объединяет введение в брюшную полость различных веществ, инородных тел, инфекционных агентов (экзо- либо эндогенных).

Предложено множество моделей с применением порошка либо суспензии талька: равномерное рассеивание по париетальной и висцеральной брюшине либо введение 10%-й суспензии талька. Тальк является инородным телом, и выраженные соединительнотканые сращения вызваны их инкапсуляцией. Эта модель имеет историческое значение, признана многими авторами агрессивной. Кроме того, применение перчаток с тальком в современной хирургии крайне ограничено [4].

Известен способ моделирования спаечной болезни путём внутрибрюшинного введения крысам 15 мл 2%-го раствора хитозана [16].

При использовании данного способа животные подвергаются минимальному хирургическому вмешательству, а формирование плотных спаек наблюдается к 14-м суткам эксперимента. К недостаткам способа можно отнести большой объём введённого гелеобразного хитозана в брюшную полость по отношению к массе животного, что приводит к заполнению брюшной полости раствором хитозана и повышению внутрибрюшного давления. Предложенная модель не учитывает реальные условия хирургического вмешательства, что исключает возможность тестирования образцов антиспаечных материалов.

Ряд авторов моделировали септическое воспаление брюшины, вводя экссудат от пациентов с аппендикулярным перитонитом [31], взвесь *E. coli* [15], фекалий в различных разведениях [4].

Эксперимент сопровождался большой послеоперационной летальностью и крайне непростой стратификацией выраженности спаечного процесса.

Шовный материал также активно использовался как альтерлирующий фактор спайкообразования.

Перитонеальные характеристики объектов исследований [23]

Peritoneal features of experimentation subjects [23]

Объект исследования	Вес (кг)	Относит. вес	Длина тела (м)	SA' (m ²)	SA'' (m ²)	CV (мл)	CV (мл/кг)
Мышь	0,025	0,00036	0,05	0,005	0,195	0,45	18,1
Крыса	0,25	0,0036	0,15	0,029	0,115	2,6	10,7
Кролик	2,5	0,036	0,61	0,209	0,084	19,4	7,7
Собака	25	0,36	0,91	0,745	0,030	69,1	2,8
Человек	70	1	1,70	1,81	0,026	167	2,4

Примечание. SA' – площадь поверхности брюшной полости; SA'' – площадь поверхности тела; CV – минимальный объём жидкости, который требуется, чтобы покрыть перитонеальную поверхность.

Таблица 1

Table 1

Таблица 2

Экспериментальные модели спайкообразования (лабораторное животное – крыса)

Table 2

Experimental models of adhesion formation (model animal – rat)

Авторы	Аннотация способа моделирования
1. Вербицкий Д.А. с соавт., 2004 [16]	Десерозация купола слепой кишки марлевой салфеткой.
2. Липатов В.А. с соавт., 2003 [14]	В стерильных условиях лабораторным животным (крысы, морские свинки, кролики, кошки, собаки и т. д.) производится срединная лапаротомия, после вскрытия брюшной полости париетальная брюшина вентральной брюшной стенки справа и слева отслаивается и иссекается на площади 1 см ² с каждой стороны. В лапаротомную рану выводится органокомплекс, состоящий из петель тонкого и толстого кишечника, на основание комплекса накладывается латексное кольцо диаметром 0,5–2 см (в зависимости от вида животного и размера брыжейки) на 30 мин. По истечении времени экспозиции органы брюшной полости, париетальная брюшина, в т. ч. с десерозированными участками, обрабатываются 0,1%-м раствором перманганата калия. Следовательно, брюшина ишемизируется, подвергается высушиванию, механическому и химическому повреждению.
3. Мясников А.Д., Липатов В.А., 2002 [11]	Брюшная стенка после предварительной гидравлической препаровки париетальной брюшины десерозирована на площади 1 см ² . Вся поверхность слепой кишки подвергается щадящей скарификации с помощью специального устройства до появления на её поверхности «кровавой росы». Таким образом, создаются две раневые поверхности: одна стандартных размеров, другая покрывает всю поверхность слепой кишки, нивелируя индивидуальные различия животных по их величине, что стандартизирует модель. При использовании данного способа у всех животных возникают стандартные патологические изменения с развитием спаечного процесса в правой подвздошной области, в результате которого слепая кишка посредством плоскостной спайки фиксируется к поверхности вентральной стенки.
4. Павленко С.Г., Шевчук В.Ю., 2009 [18]	В асептических условиях производится лапаротомия, в операционную рану выводится органокомплекс, состоящий из петель тонкой и толстой кишок, сальника, который обрабатывается 3%-м раствором калия перманганата и подвергается высушиванию в течение 15 мин. На передней брюшной стенке с обеих сторон иссекается париетальная брюшина площадью 2 см ² .
5. Жура А.В. с соавт., 2017 [8]	В асептических условиях иссекают брюшину – по 2 см с обеих сторон, затем пунктируют купол слепой кишки, аспирируют кишечный химус и воздух, инфицируют дефекты стенки.
6. Аюшинова Н.И. с соавт., 2011, 2012 [2, 13]	Повреждение слепой кишки проводят надсечением в длину на 1–1,2 см её серозно-мышечного слоя. Полученную рану слепой кишки ушивают непрерывным однорядным внепросветным вворачивающим швом. Создание дефекта париетальной брюшины проводят скарификацией её участка размером 1,5 × 1,5 см в правой боковой области. Лапаротомную рану ушивают послойно непрерывным швом.
7. Магомедов М.А. с соавт., 2017 [10]	Крысе производят срединную лапаротомию. Затем проводят разминание в руке стенок тонкой кишки на протяжении 5 см на нескольких участках до появления тёмно-красного цвета серозной оболочки. Далее проводят десерозирование этих участков тупфером до появления небольшого кровотечения. Десерозировать также париетальную брюшину на участке размером 1,5 × 1,5 см.
8. Whang S.H. et al., 2011 [32]	Группа 1 – иссечение париетальной брюшины до мышечного слоя в левой половине брюшной полости, тип доступа – срединная лапаротомия. Группа 2 – повреждение париетальной брюшины в течение 1 минуты при помощи щётки. Группа 3 – использование шовного материала пролен 2.0 для наложения 4 швов на париетальную брюшину. Группа 4 – повреждение висцеральной брюшины в илеоцекальной области при помощи наждачной бумаги.
9. Yetkin G. et al., 2009 [33]	При помощи губки растирают серозную оболочку слепой кишки до потери блеска и появления «кровавой росы». Капли абсолютного алкоголя наносят на области геморрагий для дальнейшего стимулирования спаек. Затем проводится хороший гемостаз париетальной брюшины соседних со слепой кишкой областей, и 3/0 шёлковыми швами слепая кишка фиксируется к данной области.
10. Pryor H.I. et al., 2009 [29]	Наносят дефект на париетальную брюшину размером 1 × 2 см над областью сесит при помощи трения. Слепая кишка мобилизуется и подвергается трению до появления «кровавой росы». Каждый дефект высушивается на воздухе в течение 10 мин.
11. Rasti M. et al., 2007 [30]	Проводят лапаротомию из нижнего абдоминального доступа, разрез длиной 3 см. На поверхность брюшины правой брюшной стенки наносят десять продольных разрезов от 2 до 3 см в длину и иссекают брюшину на площади 2 см ² на левой брюшной стенке.
12. Lalountas M.A. et al., 2010 [26]	Брюшную полость вскрывают асептически через 4 см срединный разрез, обнажают стенку слепой кишки. Слепую кишку трют до утраты блеска и появления геморрагических капель.
13. Yilmaz H.G. et al., 2005 [3]	Наносят 3 см разрез по средней линии живота. На слепую кишку наносят царапины скальпелем до начала кровоточивости. Затем ушивают шёлком 5/0 и помещают в брюшную полость в естественное положение. На париетальную брюшину правой боковой стороны наносят дефект 1 см ² . Срединный разрез закрывают в один слой непрерывным швом шёлком 3/0.
14. Zhang Y.D. et al., 2002 [35]	Проводят срединную лапаротомию в стерильных условиях, на 2 см дистальные слепой кишки помещают на мокрую марлю и трют сухой марлей со всех сторон 10 раз до появления точечных кровоизлияний. На слепую кишку наносят пять капель 95%-го этанола для дальнейшего стимулирования воспаления.
15. Kraemer B. et al., 2014 [25]	Группа 1 – повреждение щёткой брюшной стенки и рогов матки. Группа 2 – повреждение щёткой брюшной стенки. Группа 3 – иссечение острым путём париетальной брюшины и ушивание узловыми швами. Группа 4 – ишемизированная брюшина ушивается викрилом. Группа 5 – биполярная электрокоагуляция брюшины. Группа 5 – биполярная электрокоагуляция брюшины с последующим ушиванием викрилом.

Известен способ моделирования спаечной болезни с использованием биорезорбируемых шовных материалов, полидиоксанона и полилактина [28]. Кроликам-самкам после лапаротомии рассекали рога матки и затем сшивали, используя различный шовный материал. По истечении 28 суток после операции оценивали наличие и выраженность спаечной болезни.

Известен способ моделирования спаечной болезни в эксперименте, включающий выполнение экспериментальному животному под наркозом срединной лапаротомии и повреждение брюшины шовным материалом и отличающийся тем, что для формирования спаек накладывают один-два стежка на париетальную сторону брюшной стенки стерильной полипропиленовой нитью размером 4/0–6/0 [17].

Известен способ моделирования спаечного процесса с использованием интраабдоминального сетчатого протеза для герниопластики [5].

Если в начале истории разработки моделей спаечного процесса авторы пытались максимизировать повреждение брюшины, применяя агрессивные факторы, то в настоящее время модели максимально приближают к современным требованиям клинической хирургии.

Нами проанализированы экспериментальные работы по моделированию спаечного процесса в брюшной полости у крыс, где использован комплекс различных повреждающих факторов, авторы которых приближают модели к реальным клиническим требованиям. Результаты анализа представлены в таблице 2.

В таблице 2 приведены модели формирования спаечного процесса в брюшной полости с описанием методики, что, вероятно, поможет исследователям систематизировать знания о моделировании спаечного процесса

Анализируя таблицу 2, можно сделать вывод о том, что большинство современных моделей спаечного процесса в брюшной полости многофакторные, и только Д.А. Вербицкий с соавт. используют одно десерозирование купола слепой кишки [16], что приводит, по нашему мнению, к возникновению локального спаечного процесса.

А.В. Жура с соавт. используют инфекционный агент в виде аспирата из купола слепой кишки для инфицирования брюшной полости [8], что не даёт стандартизировать микробиологический агент и ограничивает применение некоторых противовоспалительных средств.

Ряд авторов применяют для ожога брюшины концентрированные растворы перманганата калия [11, 12], спирта [35], которые не используются в современной хирургической практике интраабдоминально.

Использование различных устройств для повреждения брюшины [10, 12, 25, 32], колец [12] также, по нашему мнению, ограничивает применение методики, так как требует стандартизации этих устройств.

Из таблицы 2 видно, что на современном этапе развития хирургии востребованы модели асептические, адекватно чаще служит травму, дополнительно производят механическую травму, электро- либо химический ожог брюшины для увеличения воспаления. Часто используют различные швы, но не

через все слои кишечной трубки, чтобы исключить фитильное инфицирование.

Таким образом, разработка модели спаечного процесса органов брюшной полости в настоящее время является актуальной. Предложено множество способов моделирования спайкообразования, но до сих пор ни один из них не является универсальным в применении, поскольку хирургия на настоящем этапе развития является не только высокотехнологичной, но и инвазивной, что увеличивает поливалентность повреждающих брюшину факторов. Поэтому разработка разных полифакторных способов моделирования спаечного процесса в брюшной полости, вероятно, продолжится.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А.А., Остроушко А.П., Кирьянова Д.В., Сотникова Е.С., Бритиков В.Н. Спаечная болезнь брюшной полости // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 320–326. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326.
2. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Лепехова С.А., Балькина А.В., Малгатаева Е.Р., Попова А.Д., Янкилевич С.А. Экспериментальная модель для разработки способов профилактики спаечного процесса в брюшной полости // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 109, № 2. – С. 51–53.
3. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Панасюк А.И. Современные подходы к профилактике спаечного процесса в брюшной полости // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 16–20.
4. Бежин А.И., Липатов В.А., Григорян В.В. Выбор способа моделирования спаечной болезни // Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины: Материалы II Российской научно-практической конференции (Орел, 26–27 апреля 2001 г.). – 2001. – С. 52–53.
5. Бондаревский И.Я., Шалмагамбетов М.С., Бордуновский В.Н. Роль полимерных синтетических материалов в развитии послеоперационного адгезиогенеза брюшины (экспериментальное исследование) // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 181–187. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.28.
6. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики // Проблемы репродукции. – 2009. – № 3. – С. 36–44.
7. Жура А.В., Третья С.И., Хрыщанович В.Я., Макаревич Ж.А. Экспериментальная модель перитонеальных спаек // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 333–339. doi: 10.18484/2305-0047.2017.4.333.
8. Запорожец А.А. Причины возникновения спаек брюшины после первичных асептических операций на желудочно-кишечном тракте и метод их профилактики // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 170, № 2. – С. 14–20.
9. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Могибаев О.А. Послеоперационные спайки: этиология, патогенез и профилактика. – М.: Медицина, 1998. – 526 с.

10. Липатов В.А. К вопросу моделирования спаечного процесса брюшной полости // Здоровье и образование в XXI веке: Сб. науч. тезисов и статей. – 2002. – С. 256.

11. Павленко С.Г., Шевчук В.Ю. Экспериментальное профилактическое использование геля пектина против спайкообразования в брюшной полости // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 7. – С. 56–57.

12. Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости: Патент № 2217801 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2000.01), А61В 17/00 (2000.01) / Липатов В.А., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Григорян В.В., Веденев Ю.И.; заявитель Курский государственный медицинский университет; патентообладатель Липатов Вячеслав Александрович. – № 2001128331/14; заявл. 18.10.2001; опубл. 27.11.2003. – Бюл. № 33. – 3 с.

13. Способ моделирования спаечного процесса в брюшной полости: Патент № 2467401 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2006.01) / Аюшинова Н.И., Лепехова С.А., Шурыгина И.А., Рой Т.А., Шурыгин М.Г., Зарицкая Л.В., Гольдберг О.А.; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН (НЦРВХ СО РАМН). – № 2011131678/14; заявл. 27.07.2011; опубл. 20.11.2012. – Бюл. № 32. – 9 с.

14. Способ моделирования спаечного процесса в брюшной полости: Патент № 2632538 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2006.01) / Магомедов М.А., Иманалиев М.Р., Абдулжалилов М.К., Абдулгалиев В.С.; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дагестанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2016127899; заявл. 11.07.2016; опубл. 05.10.2017. – Бюл. № 28. – 6 с.

15. Способ моделирования спаечного процесса в брюшной полости крысы в эксперименте: Патент № 14462 Респ. Беларусь / Ёрш Т.Н., Войтехович В.И., Ковальчук В.И., Андреев В.П., Жмакин А.И.; опубл. 30.06.2011. – Афіц. бюл. № 3. – 3 с.

16. Способ моделирования спаечной болезни: Патент № 2234741 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2000.01) / Винник Ю.С., Якимов С.В., Карапетян Г.Э., Большаков И.Н., Бехтев А.Г., Теплов П.В.; заявитель и патентообладатель Красноярская государственная медицинская академия. – № 2003107625/14; заявл. 20.03.2003; опубл. 20.08.2004. – Бюл. № 23. – 3 с.

17. Способ моделирования спаечной болезни в эксперименте: Патент № 2488172 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2006.01) / Кудрявцева А.А., Насонова М.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН). – № 2012114956/14; заявл. 16.04.2012; опубл. 20.07.2013. – Бюл. № 20. – 6 с.

18. Суковатых Б.С., Мясников А.Д., Бежин А.И., Лазаренко В.А., Липатов В.А., Дубонос А.А., Жуковский В.А., Вербицкий Д.А. Эффективность антиспаечного средства с барьерным действием «Мезогель» после рассечения спаек у пациентов с острой спаечной

кишечной непроходимостью // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 5. – С. 29–32.

19. Тищенко В.В. Спайки брюшной полости. Некоторые вопросы патогенеза, профилактики и лечения // Клиническая хирургия. – 2010. – № 7. – С. 32–36.

20. Чекмазов И.А. Спаечная болезнь брюшины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 184 с.

21. Brüggmann D, Tchatchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. (2010). Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*, 107 (44), 769-775. doi: 10.3238/arztebl.2010.0769.

22. Catena F, Di Saverio S, Kelly MD, Biffi WL, Ansaloni L, Mandalà V, Velmahos GC, Sartelli M, Tugnoli G, Lupo M, Mandalà S, Pinna AD, Sugarbaker PH, Van Goor H, Moore EE, Jeekel J. (2011). Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*, 6, 5. doi: 10.1186/1749-7922-6-5.

23. Di Zerega GS. (1994). Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril*, 61 (2), 219-235.

24. Ivarsson ML, Holmdahl L, Franzén G, Risberg B. (1997). Cost of bowel obstruction resulting from adhesions. *Eur J Surg*, 163 (9), 679-684.

25. Kraemer B, Wallwiener C, Rajab TK, Brochhausen C, Wallwiener M, Rothmund R. (2014). Standardized models for inducing experimental peritoneal adhesions in female rats. *Biomed Res Int*, 435056. doi: 10.1155/2014/435056.

26. Lalountas MA, Ballas KD, Skouras C, Asteriou C, Kontoulis T, Pissas D, Triantafyllou A, Sakantamis AK. (2010). Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Am J Surg*, 200 (1), 118-123. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.06.026.

27. Menzies D. (1992). Peritoneal adhesions: Incidence, cause, and prevention. *Surg Ann*, (24), 27-45.

28. Neff MR, Holtz GL, Betsill WL. (1985). Adhesion formation and histologic reaction with polydioxanone and polyglactin suture. *Am J Obstet Gynecol*, 151 (1), 20-23.

29. Pryor H, O'Doherty E, Hart A, Owens G, Hoganson D, Vacanti J, Masiakos P, Sundback C. (2009). Poly(glycerol sebacate) films prevent postoperative adhesions and allow laparoscopic placement. *Surgery*, 146 (3), 490-497. doi.org/10.1016/j.surg.2009.04.012.

30. Rasti M, Parvaresh E, Tavajoh S, Talaei M. (2007). The comparison of diphenhydramine HCl and Nedocromil sodium in prevention of abdominal postoperative adhesion formation in rat models: An experimental study. *Int J Surg*, 5 (6), 384-387.

31. Sopuev AA, Mamakeev KM, Mamatov NN, Abdiev ASH, Ovcharenko KE, Akmatov TA. (2015). An experimental evaluation of the effectiveness of dissociative anti-adhesive products [Электронный ресурс]. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, 1. Available at: www.science-sd.com/460-24761 (24.07.2018).

32. Whang SH, Astudillo JA, Sporn E, Bachman SL, Miedema BW, Davis W, Thaler K. (2011). In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model. *J Surg Res*, 167 (2), 245-250. doi: 10.1016/j.jss.2009.06.020.

33. Yetkin G, Uludag M, Citgez B, Karakoc S, Polat N, Kabukcuoglu F. (2009). Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane. *Int J Surg*, 7 (6), 561-565. doi: 10.1016/j.ijssu.2009.09.007.

34. Yilmaz HG, Tacyildiz IH, Keles C, Gedik E, Kilinc N. (2005). Micronized purified flavonoid fraction may prevent formation of intraperitoneal adhesions in rats. *Fertil Steril*, 84 (2), 1083-1088.

35. Zhang YD, Yao W, Wu CX, Chi QM, Zhang JY, Li M. (2002). Topical application of halcinonide cream reduces the severity and incidence of intraperitoneal adhesions in a rat model. *Am J Surg*, 184 (1), 74-77.

REFERENCES

1. Andreyev AA, Ostroushko AP, Kiryanova DV, Sotnikova ES, Britikov VN. (2017). Peritoneal commissures [Spaehnaya bolezny' bryushnoy polosti]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*, 11 (4), 320-326. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326. (In Russ.)

2. Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Lepkhova SA, Balykina AV, Malgataeva ER, Popova AD, Yankilevich SA. (2012). Experimental model for the development of methods for the prevention of adhesions in the abdominal cavity [Eksperimental'naya model' dlya razrabotki sposobov profilaktiki spaehnogo protsessa v bryushnoy polosti]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 109 (2), 51-53. (In Russ.)

3. Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Panasyuk AI. (2011). Modern approaches to the prevention of adhesions in the abdominal cavity [Sovremennyye podkhody k profilaktike spaehnogo protsessa v bryushnoy polosti]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 105 (6), 16-20. (In Russ.)

4. Bezhin AI, Lipatov VA, Grigoryan VV. (2001). Choosing a method for modeling adhesive disease [Vybor sposoba modelirovaniya spaehnoy bolezni]. *Aktual'nye problemy ekologii, eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny: Materialy II Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Orel, 26-27 aprelya 2001 g.)*, 52-53. (In Russ.)

5. Bondarevskiy IYA, Shalmagambetov MS, Bordunovskiy VN. (2018). The role of polymeric synthetic materials in the development of postoperative adhesiogenesis of the peritoneum (experimental study) [Rol' polimernykh sinteticheskikh materialov v razvitiy posleoperatsionnogo adgeziogeneza bryushiny (eksperimental'noe issledovanie)]. *Acta Biomedica Scientifica*, 3 (3), 181-187. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.28. (In Russ.)

6. Burlev VA, Dubinskaya ED, Gasparov AS. (2009). Peritoneal adhesions: from pathogenesis to prevention [Peritoneal'nye spayki: ot patogenez do profilaktiki]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*, (3), 36-44. (In Russ.)

7. Zhura AV, Tretya SI, Khryshchanovich VYa, Makarevich ZhA. (2017). Experimental model of peritoneal adhesions [Eksperimental'naya model' peritoneal'nykh spaykov]. *Novosti khirurgii*, 25 (4), 333-339. doi: 10.18484/2305-0047.2017.4.333. (In Russ.)

8. Zaporozhets AA. (2011). Causes of peritoneal adhesions after primary aseptic operations on the gastrointestinal tract and the method of their prevention [Prichiny vozniknoveniya spaykov bryushiny posle pervichnykh asepticheskikh operatsiy na zheludochno-kishechnom trakte

i metod ikh profilaktiki]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 170 (2), 14-20. (In Russ.)

9. Kulakov VI, Adamyan LV, Mogibayev OA. (1998). Postoperative adhesions: etiology, pathogenesis and prevention [Posleoperatsionnye spayki: etiologiya, patogenez i profilaktika]. Moskva, 526 p. (In Russ.)

10. Lipatov VA. (2002). On the issue of modeling the adhesions of the abdominal cavity [K voprosu modelirovaniya spaehnogo protsessa bryushnoy polosti]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke: Sbornik nauchnykh tezisov i statey*, 256. (In Russ.)

11. Pavlenko SG, Shevchuk VYu. (2009). Experimental prophylactic use of pectin gel against adhesions in the abdominal cavity [Eksperimental'noe profilakticheskoe ispol'zovanie gelya pektina protiv spaykoobrazovaniya v bryushnoy polosti]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (7), 56-57. (In Russ.)

12. Lipatov VA, Bezhin AI, Pankrusheva TA, Grigoryan VV, Vedenyev YuI. (2003). The method of modeling the adhesions of the abdominal cavity: Patent N 2217801 of the Russian Federation [Sposob modelirovaniya spaehnogo protsessa bryushnoy polosti: Patent № 2217801 Ros. Federatsiya], (33), 3 p. (In Russ.)

13. Ayushinova NI, Lepkhova SA, Shurygina IA, Roy TA, Shurygin MG, Zaritskaya LV, Goldberg OA. (2012). The method of modeling adhesions in the abdominal cavity: Patent N 2467401 of the Russian Federation [Sposob modelirovaniya spaehnogo protsessa v bryushnoy polosti: Patent № 2467401 Ros. Federatsiya], (32), 9 p. (In Russ.)

14. Magomedov MA, Imanaliyev MR, Abdulzhaliyev MK, Abdulgadiyev VS. (2017). The method of modeling adhesions in the abdominal cavity: Patent N 2632538 of the Russian Federation [Sposob modelirovaniya spaehnogo protsessa v bryushnoy polosti: Patent № 2632538 Ros. Federatsiya], (28), 6 p. (In Russ.)

15. Ersh TN, Voytekhovich VI, Kovalchuk VI, Andreyev VP, Zhmakin AI. (2011). The method of modeling adhesions in the abdominal cavity of a rat in the experiment: Patent N 14462 of the Republic of Belarus [Sposob modelirovaniya spaehnogo protsessa v bryushnoy polosti krysy v eksperimente: Patent № 14462 Resp. Belarus'], (3), 3 p. (In Russ.)

16. Vinnik YuS, Yakimov SV, Karapetyan GE, Bolshakov IN, Bekhtev AG, Teplov PV. (2004). The method of modeling of adhesive disease: Patent N 2234741 of the Russian Federation [Sposob modelirovaniya spaehnoy bolezni: Patent № 2234741 Ros. Federatsiya], (23), 3 p. (In Russ.)

17. Kudryavtseva AA, Nasonova MV. (2013). The method of modeling adhesive disease in the experiment: Patent N 2488172 of the Russian Federation [Sposob modelirovaniya spaehnoy bolezni v eksperimente: Patent № 2488172 Ros. Federatsiya], (20), 6 p. (In Russ.)

18. Sukovatykh BS, Myasnikov BS, Bezhin AI, Lazarenko VA, Lipatov VA, Dubonos AA, Zhukovskiy VA, Verbitskiy DA. (2008). The effectiveness of the anti-adhesion medicine with a barrier action "Mesogel" after dissection of adhesions in patients with acute adhesive intestinal obstruction [Effektivnost' antispaehnogo sredstva s bar'ernym deystviem «Mezogel'» posle rassecheniya spaykov u patsientov s ostroy spaehnoy kishechnoy neprokhodimost'yu]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 167 (5), 29-32. (In Russ.)

19. Tishchenko VV. (2010). Спайки брюшной полости. Некоторые вопросы патогенеза, профилактики и лечения [Sprayki bryushnoy polosti. Nekotorye voprosy patogeneza, profilaktiki i lecheniya]. *Klinicheskaya khirurgiya*, (7), 32-36. (In Russ.)
20. Chekmazov IA. (2008). Adhesive disease of the peritoneum [Spaechhnaya bolezni' bryushiny]. Moskva, 184 p. (In Russ.)
21. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. (2010). Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*, 107 (44), 769-775. doi: 10.3238/arztebl.2010.0769.
22. Catena F, Di Saverio S, Kelly MD, Biffl WL, Ansaloni L, Mandalà V, Velmahos GC, Sartelli M, Tugnoli G, Lupo M, Mandalà S, Pinna AD, Sugarbaker PH, Van Goor H, Moore EE, Jeekel J. (2011). Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*, 6, 5. doi: 10.1186/1749-7922-6-5.
23. Di Zerega GS. (1994). Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril*, 61 (2), 219-235.
24. Ivarsson ML, Holmdahl L, Franzén G, Risberg B. (1997). Cost of bowel obstruction resulting from adhesions. *Eur J Surg*, 163 (9), 679-684.
25. Kraemer B, Wallwiener C, Rajab TK, Brochhausen C, Wallwiener M, Rothmund R. (2014). Standardized models for inducing experimental peritoneal adhesions in female rats. *Biomed Res Int*, 435056. doi: 10.1155/2014/435056.
26. Lalountas MA, Ballas KD, Skouras C, Asteriou C, Kontoulis T, Pissas D, Triantafyllou A, Sakantamis AK. (2010). Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Am J Surg*, 200 (1), 118-123. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.06.026.
27. Menzies D. (1992). Peritoneal adhesions: Incidence, cause, and prevention. *Surg Ann*, (24), 27-45.
28. Neff MR, Holtz GL, Betsill WL. (1985). Adhesion formation and histologic reaction with polydioxanone and polyglactin suture. *Am J Obstet Gynecol*, 151 (1), 20-23.
29. Pryor H, O'Doherty E, Hart A, Owens G, Hoganson D, Vacanti J, Masiakos P, Sundback C. (2009). Poly(glycerol sebacate) films prevent postoperative adhesions and allow laparoscopic placement. *Surgery*, 146 (3), 490-497. doi.org/10.1016/j.surg.2009.04.012.
30. Rasti M, Parvaresh E, Tavajoh S, Talaei M. (2007). The comparison of diphenhydramine HCl and Nedocromil sodium in prevention of abdominal postoperative adhesion formation in rat models: An experimental study. *Int J Surg*, 5 (6), 384-387.
31. Sopuev AA, Mamakeev KM, Mamatov NN, Abdiev ASH, Ovcharenko KE, Akmatov TA. (2015). An experimental evaluation of the effectiveness of dissociative anti-adhesive products [Электронный ресурс]. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, 1. Available at: www.science-sd.com/460-24761 [24.07.2018].
32. Whang SH, Astudillo JA, Sporn E, Bachman SL, Miedema BW, Davis W, Thaler K. (2011). In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model. *J Surg Res*, 167 (2), 245-250. doi: 10.1016/j.jss.2009.06.020.
33. Yetkin G, Uludag M, Citgez B, Karakoc S, Polat N, Kabukcuoglu F. (2009). Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane. *Int J Surg*, 7 (6), 561-565. doi: 10.1016/j.ijsu.2009.09.007.
34. Yilmaz HG, Tacyildiz IH, Keles C, Gedik E, Kilinc N. (2005). Micronized purified flavonoid fraction may prevent formation of intraperitoneal adhesions in rats. *Fertil Steril*, 84 (2), 1083-1088.
35. Zhang YD, Yao W, Wu CX, Chi QM, Zhang JY, Li M. (2002). Topical application of halcinonide cream reduces the severity and incidence of intraperitoneal adhesions in a rat model. *Am J Surg*, 184 (1), 74-77.

Сведения об авторах

Аюшинова Наталья Ильинична – кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения гнойной хирургии № 1, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: katnatlove@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5200-3962>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-69; e-mail: irinashurygina@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Григорьев Евгений Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 40-78-09; e-mail: egg@iokb.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-69; e-mail: shurygin@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Information about the authors

Natalya I. Ayushinova – Cand. Sc. (Med.), Surgeon at the Unit of Purulent Surgery N 1, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: katnatlove@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5200-3962>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1, tel. (3952) 29-03-69; e-mail: irinashurygina@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Evgeniy G. Grigoriev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Advisor, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 40-78-09; e-mail: egg@iokb.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

Mikhail G. Shurygin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1, tel. (3952) 29-03-69; e-mail: shurygin@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Бахарева Ю.А.^{1,2}, Надирадзе З.З.^{1,2}, Муравская А.В.²

Уровень мозгового натрийуретического пептида как предиктор течения послеоперационного периода при операциях с искусственным кровообращением

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Резюме

Натрийуретические пептиды представляют собой группу уникальных гормонов. Они регулируют в организме водно-солевой обмен, объём циркулирующей крови, а также сосудистый тонус. Прогностическое значение уровня мозгового натрийуретического пептида у пациентов после кардиохирургических вмешательств в настоящее время не вызывает сомнений, но маркером тяжести послеоперационного состояния является его исходный уровень, а также единичные замеры этого уникального гормона.

Цель исследования: определить связь динамики мозговых натрийуретических пептидов и течения раннего послеоперационного периода при операциях с искусственным кровообращением.

В статье проводится клинический анализ течения раннего послеоперационного периода в соответствии с динамикой уровня натрийуретического пептида и тяжести состояния больных после операций с искусственным кровообращением, а также прогностических возможностей гормона. Разный уровень подъёма натрийуретического пептида способствовал разделению больных на три группы и анализу течения послеоперационного периода у этих пациентов. Выявлено, что чем выше уровень гормона, тем ниже цифры сердечного индекса в послеоперационном периоде ($p > 0,05$), дольше продолжительность инотропной поддержки ($p > 0,05$) и выше дозы адреномиметиков ($p > 0,05$). Продолжительность искусственной вентиляции лёгких также была больше в группах, где был зарегистрирован высокий уровень натрийуретического пептида ($p > 0,05$). Следовательно, кратность подъёма натрийуретического пептида может быть индикатором послеоперационной сердечной недостаточности, а также предиктором ранней активизации тяжёлых больных после операций с искусственным кровообращением. Но самое главное, что оцениваться должна именно динамика гормона, а не единичный замер.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, искусственное кровообращение, инотропная поддержка, динамика уровня натрийуретического пептида

Для цитирования: Бахарева Ю.А., Надирадзе З.З., Муравская А.В. Уровень мозгового натрийуретического пептида как предиктор течения послеоперационного периода при операциях с искусственным кровообращением. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 114-120, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.16.

The Level of Brain Natriuretic Peptide as a Predictor of the Postoperative Period at Operations with Artificial Blood Circulation

Bakhareva Yu.A.^{1,2}, Nadiradze Z.Z.^{1,2}, Muravskaya A.V.²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

² Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Abstract

The level of natriuretic peptide is regarded as a prognostic predictor of postoperative heart failure in modern cardiac surgery, and moreover, this hormone is included in the standards of its early diagnosis around the world. This study was conducted at the Irkutsk Cardiac Surgery Center. The results of treatment of 78 patients were analyzed in order to determine the relationship between the dynamics of brain natriuretic peptides and the course of the early postoperative period in operations with artificial cardiopulmonary bypass. Patients were divided into three groups according to the level of natriuretic peptide elevation in the postoperative period. The study proved the dependence of the postoperative period on the multiplicity of the increase in the level of natriuretic peptide B-type.

It was found that the higher the rate of increase in the hormone, the lower the numbers of the cardiac index in the postoperative period, longer duration of inotropic support ($p > 0.05$) and higher doses of adrenomimetics ($p > 0.05$). The duration of mechanical ventilation was also longer in the groups where a high level of natriuretic peptide was recorded ($p > 0.05$). Thus, the multiplicity of natriuretic peptide elevation can be a prognostic criterion for the postoperative period in cardiac patients. It is important to note that a single determination of the level of natriuretic peptide should not be used as a marker of postoperative heart failure and this study confirmed the necessity to monitor the dynamics of brain natriuretic peptide's level in the perioperative period in patients operated with extracorporeal cardiopulmonary bypass.

Key words: brain natriuretic peptide, cardiopulmonary bypass, inotropic support, dynamics of brain natriuretic peptide's level

For citation: Bakhareva Yu.A., Nadiradze Z.Z., Muravskaya A.V. The level of brain natriuretic peptide as a predictor of the postoperative period at operations with artificial blood circulation. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 114-120, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.16.

Натрийуретические пептиды представляют собой группу гормонов, регулирующих водно-солевой обмен, объём циркулирующей крови и сосудистый тонус в организме. Высвобождение натрийуретического пептида (BNP, brain natriuretic peptide) в кровь – это ауторегуляторная реакция сердца, обеспечивающая адаптацию к перегрузке объёмом и другим стрессорными факторам (гипоксия, воспаление), которые способны привести к повышению работы жизнеспособных кардиомиоцитов и их перерастяжению [9]. В современной кардиохирургии уровень BNP расценивают как прогностический предиктор послеоперационной сердечной недостаточности (СН). Более того, во всём мире этот гормон включили в стандарты ранней диагностики СН [2, 3, 4, 11, 20]. Наибольшую ценность в группе рассматриваемых пептидов представляет натрийуретический пептид В-типа, поскольку он является важным агентом для стратификации риска, определения прогноза, разработки дифференциально-диагностических критериев и терапевтических стратегий при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6, 10, 18]. Кроме всего прочего, мозговой натрийуретический пептид В-типа коррелирует с функциональным классом классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) [12, 13, 15]. Вместе с тем, у мозговых натрийуретических пептидов В-типа отсутствует специфичность в отношении сердечно-сосудистой патологии. BNP является лишь индикатором повышенного внутрисердечного давления независимо от причин, его вызвавших, будь то гипертрофия левого желудочка, левожелудочковая систолическая дисфункция или болезнь клапана [17]. Помимо этого, информативность повышения в плазме крови мозговых натрийуретических пептидов В-типа, сочетающихся с гиперкреатининемией, является спорным моментом, поскольку нарушение функции почек может быть причиной накопления в крови биологически неактивного полипептида [1, 8, 14, 19]. В то же время ряд авторов указывают на высокую предикторную значимость повышения уровня биомаркёров даже на фоне терминальной почечной недостаточности [16]. По мнению ряда авторов [7], измерение исходного значения BNP и исследование его в динамике могут быть полезными при определении оптимальных сроков для выполнения хирургической коррекции у пациентов с поражением клапанов сердца при бессимптомном течении заболевания, поскольку отражают объёмную перегрузку и снижение резерва сократительной функции миокарда левого желудочка. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что эффективность лечения сердечной недостаточности можно оценивать путём контроля уровня мозговых натрийуретических пептидов в сыворотке крови. Концентрация в плазме BNP может расцениваться как ранний маркёр прогрессирования заболевания и дисфункции левого желудочка, прежде чем будут за-

регистрованы эхокардиографические эквиваленты. Доказано, что высокие значения BNP соответствуют проценту летальности. Наибольший клинический интерес представляет определение уровня BNP в периоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу ишемической болезни сердца и/или поражения клапанного аппарата сердца в условиях искусственного кровообращения. В изученной литературе трактовка повышенного уровня BNP до и после кардиохирургических вмешательств у разных авторов, прирост BNP в ранние сроки после операций с искусственным кровообращением отражает не столько степень повреждения миокарда (количество погибших клеток), но и выраженность адаптационной реакции жизнеспособных кардиомиоцитов на изменившиеся условия функционирования сердца. При этом результаты единичного измерения не могут дать окончательного ответа о том, острые ли это повреждения или сердечная мышца была скомпрометирована в дооперационном периоде; поэтому именно динамика данного гормона представляет наибольший интерес. Важно отметить, что натрийуретические пептиды не должны применяться в качестве единственного критерия диагноза, поэтому трактовка результатов, несомненно, должна осуществляться в совокупности с клиническими и эхокардиографическими данными. Послеоперационный прирост уровня BNP требует тщательного осмысления.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить связь динамики мозговых натрийуретических пептидов и течения раннего послеоперационного периода при операциях с искусственным кровообращением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Иркутском кардиохирургическом центре за 2014–2017 гг. проведено проспективное исследование результатов лечения 78 пациентов. Все больные оперированы по поводу сердечной патологии с искусственным кровообращением. Тяжесть исходного состояния пациентов соответствовала III–IV функциональному классу NYHA. С целью определения зависимости динамики натрийуретического пептида В-типа в зависимости от уровня подъёма натрийуретического пептида в послеоперационном периоде пациенты были распределены на три группы. В группу 1 вошли 24 пациента, у которых в первые сутки после операции уровень BNP поднимался в 15–35 раз. Группу 2 (33 человека) составили больные, у которых зафиксировано увеличение BNP после операции в 6–9 раз. У пациентов группы 3 (21 человек) BNP поднималось всего в 2–3 раза. Пациенты включались в исследование после получения и оформления добровольного информированного согласия на публикацию информации об анестезии в научных и образовательных целях в сопровождении

иллюстраций и описательных текстов, исключающих возможность идентификации личности.

Всех больных оперировали в условиях однотипной многокомпонентной анестезии, включающей постоянную инфузию фентанила 3–10 мкг/кг/ч, тиопентала натрия 1–2 мг/кг/ч и ингаляцию севофлурана 0,5–1,3 МАК. Миоплегию поддерживали введением ардуана каждые 40–60 мин. Искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) проводили наркозным аппаратом «Blease Sirius» по полузакрытому контуру воздушно-кислородной смесью с FiO_2 0,5 в режиме нормовентиляции. Контроль глубины и адекватности анальгезии осуществлялся на основании показателей энтропии и хирургического плетизмографического индекса с помощью монитора «GE Healthcare». Экстракорпоральное кровообращение проводили в режиме субнормотермии аппаратом «Stöckert SIII». Остановку сердечной деятельности и защиту миокарда осуществляли с помощью комбинированной анте- и ретроградной фармакоолодовой кристаллоидной кардиopleгии посредством внеклеточного раствора «Консол®» с последующей тепловой ретроградной реперфузией. Коррекция доз кардиовазопрессоров проводилась в зависимости от показателей гемодинамики.

Уровень мозгового натрийуретического пептида определяли в пробах цельной венозной крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой методом иммунохемилюминисценции портативным картриджным анализатором «i-STAT 300». Время получения результата – 10 мин. Образцы крови забирались до начала операции (после вводного наркоза и интубации трахеи), после поступления в палату интенсивной терапии и реанимации и через 24 ч после операции. Нормой для BNP считали уровень менее 100 пг/мл.

Анализировали: продолжительность инфузии инотропных препаратов в послеоперационном периоде, динамику уровня мозгового натрийуретического пептида в зависимости от этапов исследования, длительность ИВЛ и нахождения в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Статистическую значимость различий количественных показателей в исследуемых группах оценивали по методу Манна – Уитни. При $p < 0,05$ различия анализируемых показателей считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованиях некоторых авторов (Харламова И.Е., 2008) для ориентира или прогноза использовались абсолютные значения BNP. В нашем исследовании по результатам анализа межгрупповых различий выявлена прямая связь зависимости кратности увеличения уровня мозгового натрийуретического пептида в первые сутки после операции, в сравнении с исходным значением, и качества течения послеоперационного периода. Данный факт подтверждается динамикой сердечного индекса в послеоперационном периоде.

Сердечный индекс (СИ) исходно в группах не отличался (рис. 1). После окончания искусственного кровообращения в группе 1, где было отмечено увели-

чение уровня натрийуретического пептида в 15–35 раз, и в группе 2, где подъём уровня натрийуретического пептида отмечался в 6–9 раз, наблюдалось снижение сердечного индекса с 3,00 (2,80–3,15) л/мин/м² до 2,45 (2,20–2,65) л/мин/м² ($p_U = 0,0002$) и с 3,10 (2,95–3,15) л/мин/м² до 2,80 (2,70–2,85) л/мин/м² ($p_U = 0,002$) соответственно. В группе 3, где увеличение уровня мозгового натрийуретического пептида было незначительным – всего в 2–3 раза, наоборот, выявлено увеличение сердечного индекса в постперфузионном периоде с 3,00 (2,85–3,10) л/мин/м² до 3,45 (3,25–3,60) л/мин/м² ($p_U = 0,0007$).

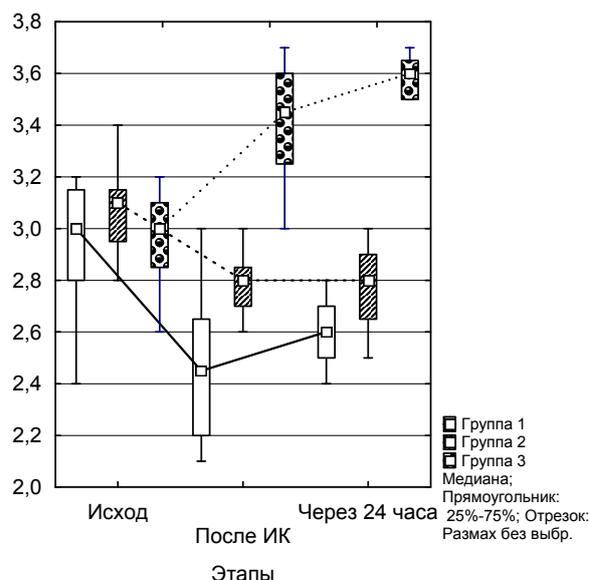


Рис. 1. Динамика сердечного индекса.

Fig. 1. Cardiac index dynamics.

Кроме того, значения сердечного индекса после искусственного кровообращения имеют статистически значимые межгрупповые отличия: так, в группе 1 значение сердечного индекса (2,45 (2,20–2,65) л/мин/м²) было существенно ниже, по сравнению с группами 2 и 3 – соответственно, 2,80 (2,70–2,85) л/мин/м² ($p_U = 0,09$) и 3,45 (3,25–3,60) л/мин/м² ($p_U = 0,0004$). В группе 2 значение сердечного индекса было ниже, чем в группе 3 ($p_U = 0,002$). Через 24 часа после операции во всех группах отмечается некоторый подъём сердечного индекса, но межгрупповые отличия сохраняли тенденцию предыдущего этапа: в группе 1 сердечный индекс (2,60 (2,50–2,70) л/мин/м²) по-прежнему ниже, чем в группах 2 и 3 – соответственно, 2,90 (2,65–3,00) л/мин/м² ($p_U = 0,02$) и 3,60 (3,50–3,65) л/мин/м² ($p_U = 0,0003$). В группе 2 значение сердечного индекса было ниже, по сравнению с группой 3 ($p_U = 0,002$).

Продолжительность инотропной поддержки адреналином в послеоперационном периоде дольше в группе 1, по сравнению с группой 3, в 7,4 раза ($p_U = 0,0002$) (табл. 1).

При этом в группе 2 инфузия данного препарата продолжалась в 3,2 раза дольше, чем в группе 3 ($p_U = 0,04$). Время применения дофамина также было больше в группе с наибольшим подъёмом уровня мозгового натрийуретического пептида (группа 1).

Таблица 1
Частота и длительность применения инотропных препаратов в послеоперационном периоде

Table 1

Инотропы	Группа 1 (n = 27)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 26)
Адреналин	121,5 (70,25–172,5)	53,80 (17,95–115,5)	16,50 (9,50–35,00)
<i>p</i>	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} = 0,04$	$p_{1-3} = 0,0002$
Дофамин	106,2 (71,75–170,5)	48,05 (26,25–97,75)	13,00 (7,00–36,75)
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,02$	$p_{2-3} = 0,03$	$p_{1-3} = 0,0001$
Норадреналин	9/18	2/26	2/24
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,01$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} = 0,02$

По сравнению с группой 2, дофамин в группе 1 вводился дольше в 2,2 раза ($p_U = 0,02$), а в сравнении с группой 3 – в 8,1 раза ($p_U = 0,0001$). Одновременно в группе 2 инотропная поддержка дофамином была в 3,6 раза длительнее, чем в группе 3. Частота использования норадреналина была статистически значимо выше в группе 1. Данный препарат чаще применялся в группе с наибольшим подъёмом уровня мозгового натрийуретического пептида в 9 случаях из 27, что статистически значимо отличается от групп 2 (2 случая из 28; $p_U = 0,01$) и 3 (2 случая из 26; $p_U = 0,02$). Таким образом, не одиночный замер, а именно динамика периоперационного уровня мозгового натрийуретического пептида может быть статистически значимым предиктором применения инотропных препаратов в более высоких дозировках, а также длительного применения двух и более симпатомиметиков, что в свою очередь характеризует состояние сердечной мышцы и возможных её резервов в первые сутки послеоперационного периода.

Искусственная вентиляция лёгких в группе 1 продолжалась в 1,5 раза дольше, чем в группе 2 ($p_U = 0,03$), где подъём уровня мозгового натрийуретического пептида был в пределах средних значений (в 6–9 раз), и в 2,9 раза дольше – чем в группе 3 ($p_U = 0,0003$). В группе 2 длительность ИВЛ была в 1,9 раза больше, по сравнению с группой 3 ($p_U = 0,005$) (рис. 2).

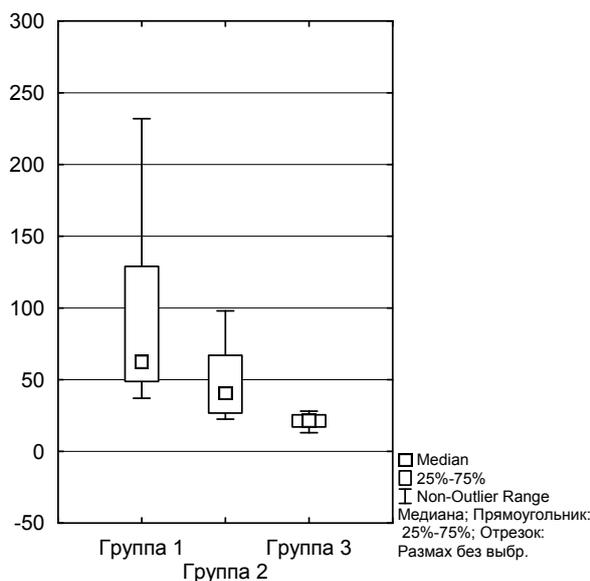


Рис. 2. Продолжительность ИВЛ.
Fig. 2. Duration of artificial lung ventilation.

Время пребывания в палате интенсивной терапии и реанимации также имело закономерные межгрупповые отличия. В группе 3 время нахождения в ПИТиР было в 2,5 раза короче, по сравнению с группой 1 ($p_U = 0,0005$), и в 1,4 раза короче – по сравнению с группой 2 ($p_U = 0,03$) (рис. 3).

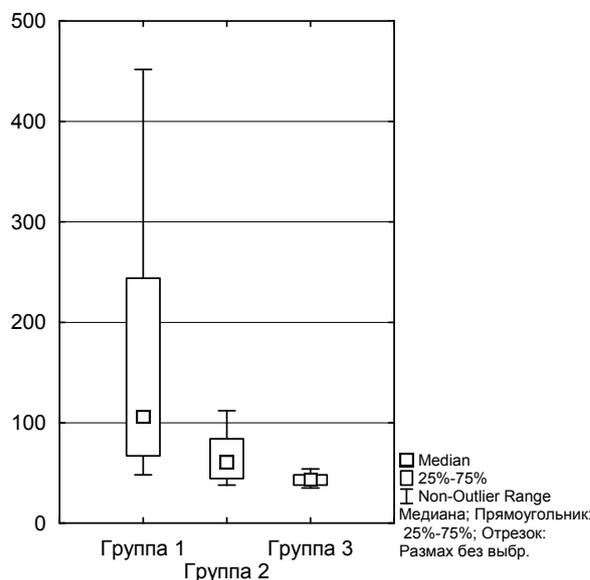


Рис. 3. Длительность пребывания пациентов в палате интенсивной терапии и реанимации.
Fig. 3. The duration of stay of patients in intensive care unit.

Следовательно, использование кратности увеличения уровня натрийуретических пептидов в качестве индикатора адекватности состояния миокарда в до- и послеоперационном периоде, а также возможности ранней активизации после операций с искусственным кровообращением, несомненно, имеют свою научную и клиническую ценность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование подтверждает тот факт, что одиночный замер уровня мозгового натрийуретического пептида не может быть информативным критерием для прогнозирования послеоперационных осложнений. Натрийуретические пептиды В-типа не являются миокардиальными ферментами (такими, как тропонин, МВ-фракции креатинфосфокиназы, миоглобин), поступающими в кровь при повреждении кардиомиоцитов, а являются гормонами,

секретируемыми миокардом и имеющими свой рецепторный аппарат. Наше исследование подтверждает необходимость мониторинга динамики уровня BNP в периоперационном периоде у пациентов, оперированных с искусственным кровообращением. В нашем исследовании доказана зависимость кратности увеличения уровня BNP и течения послеоперационного периода, которое выражается в длительности инотропной терапии, дозах кардиовазопрессоров, сроках активизации. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида может быть предиктором осложнённого течения послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буржунова М.Г., Гусева О.Г., Рыбаков В.Ю., Кричевский Л.А., Козлов И.А. Информативность натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных с гиперкреатининемией // *Общая реаниматология*. – 2011. – Т. 7, № 6. – С. 40–45. doi: 10.15360/1813-9779-2011-6-40.
2. Козлов И.А., Кричевский Л.А., Шумаков Д.В., Харламова И.Е., Ермакова И.П., Никонова Т.Ю., Завгородний В.Н. Плазменный уровень неактивной части предшественника В-типа натрийуретического пептида как предиктор функции сердца при операциях с искусственным кровообращением // *Анестезиология и реаниматология*. – 2006. – № 3. – С. 30–33.
3. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое использование // *Общая реаниматология*. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 89–97. doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-89.
4. Мороз В.В., Никифоров Ю.В., Кричевский Л.А., Асеев В.М., Гусева О.Г., Буржунова М.Г., Рыбаков В.Ю. Значение сердечного пептида NT-proBNP в оценке риска ревазуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка // *Общая реаниматология*. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 38–42. doi: 10.15360/1813-9779-2010-2-38.
5. Akashi YJ, Springer J, Lainscak M, Anker SD. (2007). Atrial natriuretic peptide and related peptides. *Clin Chem Lab Med*, 45 (10), 1259-1267. doi: 10.1515/CCLM.2007.274.
6. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, Thompson A, Gudnason V, Sattar N, Danesh J. (2009). B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*, 120 (22), 2177-2187. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866.
7. Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. (2014). The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol*, 30 (9), 1027-1034. doi: 10.1016/j.cjca.2014.07.014.
8. Bernstein LH, Zions MY, Haq SA, Zarich S, Rucinski J, Seamonds B, Berger S, Lesley DY, Fleischman W, Heitner JF. (2009). Effect of renal function loss on NT-proBNP level variations. *Clin Biochem*, 42 (10-11), 1091-1098. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.02.027.
9. Bugrimova MA, Savina NM, Vanieva OS, Sidorenko BA. (2006). Brain natriuretic peptide as a marker and factor of prognosis in chronic heart failure. *Kardiologiya*, (1), 51-57.

10. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, Edelman S, Henry R, Maisel A. (2003). Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 26 (7), 2081-2087. doi: 10.2337/diacare.27.3.848.
11. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. (2003). N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*, 24 (19), 1735-1743. doi: 10.1016/j.ehj.2003.07.005.
12. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS. (2002). B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med*, 39 (2), 131-138. doi: 10.1067/mem.2002.121483.
13. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, de Maria A, Maisel AS. (2001) Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*, 111 (4), 274-279. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00841-5.
14. Linssen GC, Damman K, Hillege HL, Navis G, van Veldhuisen DJ, Voors AA. (2009). Urinary N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide excretion in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 120 (1), 35-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.824581.
15. Lubien E, De Maria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. (2002). Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*, 105 (5), 595-601. doi: 10.1161/hc0502.103010.
16. Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. (2010). The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *Am J Clin Pathol*, 133 (1), 14-23. doi: 10.1309/AJCP60HTPGIGFCNK.
17. Struthers AD. (2002). Introducing a new role for BNP: as a general indicator of cardiac structural disease rather than a specific indicator of systolic dysfunction only. *Heart*, 87 (2), 97-98. doi: 10.1136/heart.87.2.97.
18. Teodorovich N, Krakover R, Vered Z. (2008). B-Type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? *Isr Med Assoc J*, 10 (2), 152-153.
19. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. (2004). Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*, 6 (3), 261-268. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
20. Wu AH, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, Wallentin L, Johnston N, Feldcamp CS, Haverstick DM, Ahnadi CE, Grant A, Despres N, Bluestein B, Ghani F. (2004). Analytical and clinical evaluation of the Bayer AD-VIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study. *Clin Chem*, 50 (5), 867-873. doi: 10.1373/clinchem.2003.026138.

REFERENCES

1. Burzhunova MG, Guseva OG, Rybakov VY, Krich-evskiy LA, Kozlov IA. (2011). The information value of natriuretic b-type peptide in cardiac surgery patients with hypercreatininemia [Informativnost' natriyuretich-

eskogo peptida B-tipa u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh s giperkreatininemiyey]. *Obshchaya reanimatologiya*, 7 (6), 40-45. doi: 10.15360/1813-9779-2011-6-40. (In Russ.)

2. Kozlov IA, Krichevskiy LA, Shumakov DV, Kharlamov IE, Ermakov IP, Nikonova TYu, Zavgorodniy VN. (2006). Plasma level of the inactive part of the precursor of the B-type natriuretic peptide as a predictor of heart function during operations with artificial blood circulation [Plazmennyy uroven' neaktivnoy chasti predshestvennika B-tipa natriureticheskogo peptida kak prediktor funktsii serdtsa pri operatsiyakh s iskusstvennym krovoobrashcheniem] *Anesteziologiya i reanimatologiya*, (3), 30-33. (In Russ.)

3. Kozlov IA, Kharlamova IE. (2009). Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical implication [Natriureticheskie peptidy: biokhimiya, fiziologiya, klinicheskoe ispol'zovanie]. *Obshchaya reanimatologiya*, 5 (1), 89-97. doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-89. (In Russ.)

4. Moroz VV, Nikiforov YuV, Krichevskiy LA, Aseev VM, Guseva OG, Burzhunova MG, Rybakov VYu. (2010). The significance of the cardiac peptide NT-proBNP in the assessment of risk for myocardial revascularization in patients with decreased left ventricular ejection fraction [Znachenie serdechnogo peptida NT-proBNP v otsenke riska revaskulyarizatsii miokarda u bol'nykh so snizhennoy fraktsiyey izgnaniya levogo zheludochka]. *Obshchaya reanimatologiya*, 6 (2), 38-42. doi: 10.15360/1813-9779-2010-2-38. (In Russ.)

5. Akashi YJ, Springer J, Lainscak M, Anker SD. (2007). Atrial natriuretic peptide and related peptides. *Clin Chem Lab Med*, 45 (10), 1259-1267. doi: 10.1515/CCLM.2007.274.

6. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, Thompson A, Gudnason V, Sattar N, Danesh J. (2009). B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*, 120 (22), 2177-2187. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866.

7. Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. (2014). The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol*, 30 (9), 1027-1034. doi: 10.1016/j.cjca.2014.07.014.

8. Bernstein LH, Zions MY, Haq SA, Zarich S, Rucinski J, Seamonds B, Berger S, Lesley DY, Fleischman W, Heitner JF. (2009). Effect of renal function loss on NT-proBNP level variations. *Clin Biochem*, 42 (10-11), 1091-1098. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.02.027.

9. Bugrimova MA, Savina NM, Vanieva OS, Sidorenko BA. (2006). Brain natriuretic peptide as a marker and factor of prognosis in chronic heart failure. *Kardiologiya*, (1), 51-57.

10. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, Edelman S, Henry R, Maisel A. (2003). Utility of B-type natriuretic peptide

(BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 26 (7), 2081-2087. doi: 10.2337/diacare.27.3.848.

11. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. (2003). N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*, 24 (19), 1735-1743. doi: 10.1016/j.ehj.2003.07.005.

12. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS. (2002). B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med*, 39 (2), 131-138. doi: 10.1067/mem.2002.121483.

13. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, de Maria A, Maisel AS. (2001) Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*, 111 (4), 274-279. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00841-5.

14. Linssen GC, Damman K, Hillege HL, Navis G, van Veldhuisen DJ, Voors AA. (2009). Urinary N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide excretion in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 120 (1), 35-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.824581.

15. Lubien E, De Maria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. (2002). Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*, 105 (5), 595-601. doi: 10.1161/hc0502.103010.

16. Srisawasdi P, Vanavan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. (2010). The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *Am J Clin Pathol*, 133 (1), 14-23. doi: 10.1309/AJCP60HTPGIGFCNK.

17. Struthers AD. (2002). Introducing a new role for BNP: as a general indicator of cardiac structural disease rather than a specific indicator of systolic dysfunction only. *Heart*, 87 (2), 97-98. doi: 10.1136/heart.87.2.97.

18. Teodorovich N, Krakover R, Vered Z. (2008). B-Type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? *Isr Med Assoc J*, 10 (2), 152-153.

19. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. (2004). Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*, 6 (3), 261-268. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.

20. Wu AH, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, Wallentin L, Johnston N, Feldcamp CS, Haverstick DM, Ahnadi CE, Grant A, Despres N, Bluestein B, Ghani F. (2004). Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multi-site study. *Clin Chem*, 50 (5), 867-873. doi: 10.1373/clinchem.2003.026138.

Сведения об авторах

Бахарева Юлия Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры неотложной педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 40-79-05; e-mail: julib79@yandex.ru) © <https://orcid.org/0000-0002-7480-9465>

Надирадзе Зураб Заурович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 40-79-05; e-mail: zurabn@yandex.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-0624-8237>

Муравская Анна Викторовна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 40-79-05; e-mail: muravskayaanna83@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-2118-940X>

Information about the authors

Yuliya A. Bakhareva – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Emergency Pediatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Anesthesiologist and Emergency Physician at the Unit of Anaesthesiology and Reanimation N 2, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 40-79-05; e-mail: julib79@yandex.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-7480-9465>

Zurab Z. Nadiradze – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Unit of Anaesthesiology and Reanimation N 2, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 40-79-05; e-mail: zurabn@yandex.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-0624-8237>

Anna V. Muravskaya – Anesthesiologist and Emergency Physician at the Unit of Anaesthesiology and Reanimation N 2, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 40-79-05; e-mail: muravskayaanna83@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-2118-940X>

Лежнев Д.А.¹, Давыдов Д.В.², Дутова М.О.¹

Возможности мультисрезовой компьютерной томографии в антропометрии наружного носа

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

(127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Россия)

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
(117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия)

Резюме

Обоснование. Назальная антропометрия является важным аспектом челюстно-лицевой и пластической хирургии, особенно на этапе планирования оперативного лечения деформаций носа. Мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) с постпроцессинговой обработкой изображений даёт возможность объективной количественной оценки вариантной анатомии с выполнением необходимых измерений. Цель исследования: определить возможности МСКТ-антропометрии в определении конфигурации наружного носа.

Методы. Был проведён про- и ретроспективный анализ данных МСКТ челюстно-лицевой области 50 пациентов (средний возраст $35 \pm 10,7$ года) с нарушениями конфигурации наружного носа в виде изменения его длины и ширины. Группа сравнения состояла из 35 лиц женского пола (средний возраст $32,9 \pm 8,4$ года) с нормальной конфигурацией носа, которым было выполнено исследование по другим показаниям. Пациенты с вариантной анатомией были разделены на следующие группы: пациенты с длинным носом ($n = 16$); пациенты с коротким носом ($n = 17$); пациенты с широким носом ($n = 17$). Всем лицам было проведено измерение высоты носа от точки назион до точки субназион ($n-sn$), а третьей группе – и ширины носа в области крыльев ($al-al$) с вычислением носового индекса. Статистический анализ включал расчёт средних показателей, стандартного отклонения (SD) и анализ множественной регрессии ($p = 0,005$).

Результаты. Среднее значение высоты носа при его нормальной конфигурации составляет $51,9 \pm 2,63$ мм, у пациентов с коротким носом – $45,2 \pm 1,36$ мм, у пациентов с длинным носом – $60,3 \pm 1,28$ мм. Получены средние значения ширины при нормальной конфигурации – $34,9 \pm 1,88$ мм. У пациентов с широким носом данный показатель составил $38,8 \pm 3,57$ мм. Рассчитаны назальные индексы, определена их роль. Представленные результаты коррелируют с данными антропометрии из различных источников литературы.

Выводы. МСКТ-антропометрия наружного носа является объективной методикой исследования вариантной назальной анатомии, что позволяет повысить качество диагностики пациентов, планирующих проведение ринопластики, и выбрать хирургическую тактику.

Ключевые слова: наружный нос, компьютерная томография, антропометрия, ринопластика

Для цитирования: Лежнев Д.А., Давыдов Д.В., Дутова М.О. Возможности мультисрезовой компьютерной томографии в антропометрии наружного носа. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 121-125, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.17.

The Possibilities of Multislice Computed Tomography in Nasal Anthropometry

Lezhnev D.A.¹, Davydov D.V.², Dutova M.O.¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov
(ul. Delegatskaya 20-1, Moscow 127473, Russian Federation)

² Peoples' Friendship University of Russia
(ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow 117198, Russian Federation)

Abstract

Background. Nasal anthropometry is an important aspect of maxillofacial and plastic surgery especially in the preoperative stage of rhinoplasty. Multislice computed tomography (MSCT) permits to assess quantitative the variant nasal anatomy using measuring.

Aims: to determine the possibilities of MSCT-anthropometry in nasal configuration grade.

Materials and methods. We performed a pro- and retrospective analysis of MSCT data of maxillofacial region of 50 patients (aged 35 ± 10.7 years old) with changes of nasal height and width and 35 women (32.9 ± 8.4 years old) with normal nasal configuration. The variant anatomy consists in long nose ($n = 16$), short nose ($n = 17$), wide nose ($n = 17$). The nasal height was measured from the nasal root (nasion) to the nasal base (subnasion), the nasal width is the distance between the most lateral aspects of the alae nasi. Besides, the nasal index was calculated. The descriptive statistics of obtained data were presented by mean and standard deviation (SD), also the multiple regression analysis was used. Values of $p = 0.005$ were considered statistically significant.

Results. The results showed that the average nasal height in patients with normal configuration is 51.9 ± 2.63 mm, with short nose – 45.2 ± 1.36 mm, with long nose – 60.3 ± 1.28 mm. The mean nasal widths are 34.9 ± 1.88 mm in normal configuration, 38.8 ± 3.57 mm in wide nose. The nasal indexes were calculated, their features were detected. These obtained results correlate with anthropometric data of different studies.

Conclusions. MSCT-anthropometry is an objective imaging method of variant nasal anatomy that could provide improving quality of diagnostics of patients seeking rhinoplasty and choose a surgical approach.

Key words: external nose, computed tomography, anthropometry, rhinoplasty

For citation: Lezhnev D.A., Davydov D.V., Dutova M.O. The Possibilities of Multislice Computed Tomography in Nasal Anthropometry. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 121-125, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.17.

ОБОСНОВАНИЕ

Назальная антропометрия – это изучение пропорций, размера и формы носа [4]. Носовой индекс – один из самых важных антропометрических параметров для определения расы и пола человека, личность которого не установлена. Индексы разрабатываются для каждой популяции, однако могут быть использованы в другой популяции при отсутствии значимых специфических этнических особенностей, что даёт возможность их широкого применения [8].

Изучение и анализ параметров лица необходимы в различных областях медицины, особенно в челюстно-лицевой и пластической хирургии, ортодонтии и ортопедии, где работа тесно связана с руководствами по эстетическим стандартам и параметрам мягких тканей [7, 8]. В клинической практике эти критерии используются для следующих целей: объективная оценка лица на до- и послеоперационном этапах; выбор хирургической тактики в коррекции диспропорций; изучение роста структур, привлекательности лица; моделирование имплантатов; хирургическая симуляция [3]. Мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) с постпроцессинговой обработкой изображений является методикой выбора для оценки наружного носа и позволяет получить объективные количественные данные [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

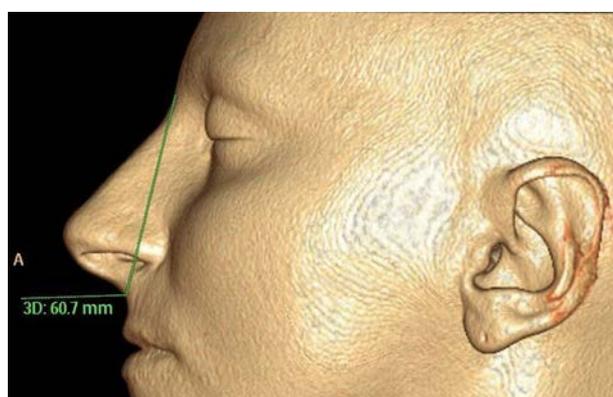
Определить возможности МСКТ-антропометрии в определении конфигурации наружного носа и объективной диагностике его вариантной анатомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

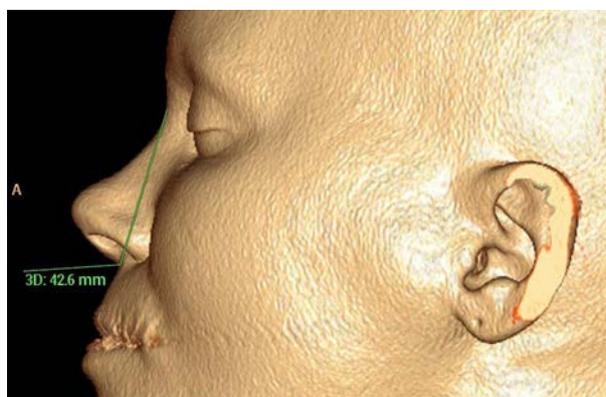
Был проведён про- и ретроспективный анализ данных МСКТ челюстно-лицевой области пациентов, выполнивших её по различным показаниям (воспалительные заболевания, нарушение окклюзии, подготовка к пластическим операциям, в том числе к

ринопластике). В исследование включены 50 пациентов (средний возраст $35 \pm 10,7$ года) с нарушениями конфигурации наружного носа в виде вариантного изменения его длины и ширины. Критерии исключения: возраст младше 18 лет и старше 55 лет; наличие посттравматических изменений в анамнезе и выявленных в ходе исследования. Группа сравнения состояла из 35 женщин (средний возраст $32,9 \pm 8,4$ года) с нормальной конфигурацией наружного носа. Все пациенты являлись европеоидами со славянской внешностью для исключения из исследования лиц с этническими особенностями. Применялась постпроцессинговая обработка изображений МСКТ на рабочей станции с построением мультисрезовых и 3D-реконструкций. Для статистического анализа была использована программа MedCalc version 17.9.6 (MedCalc Software, Бельгия) с расчётом средних показателей и стандартного отклонения (SD). Кроме того, был использован анализ множественной регрессии. Значения $p = 0,005$ рассматривались как статистически значимые.

Пациенты с вариантной анатомией наружного носа были разделены на следующие группы: пациенты с длинным носом ($n = 16$); пациенты с коротким носом ($n = 17$); пациенты с широким носом ($n = 17$). Всем пациентам было проведено измерение высоты носа от точки назион до точки субназион (n-sn), а третьей группе – и ширины носа в области крыльев (al-al) с вычислением носового индекса по формуле $al-al \times 100/n-sn$. Все измерения проводились на 3D-реконструкциях в мягкотканном режиме, при этом расстояние n-sn определялось по сагиттальной реконструкции (рис. 1), так как изменение наклона головы пациенты влечёт за собой существенное расхождение расстояний; дистанция al-al определялась по фронтальному виду реконструкции (рис. 2). Пациентам из группы сравнения проводились все вышеописанные измерения.



а



б

Рис. 1. МСКТ 3D-реконструкция в мягкотканном режиме, сагиттальный вид. Измерение высоты носа у пациентов с длинным носом (а), коротким носом (б).

Fig. 1. MSCT, 3D in soft tissue window settings, sagittal view. Measuring nasal height in patient with: а) long nose; б) short nose.

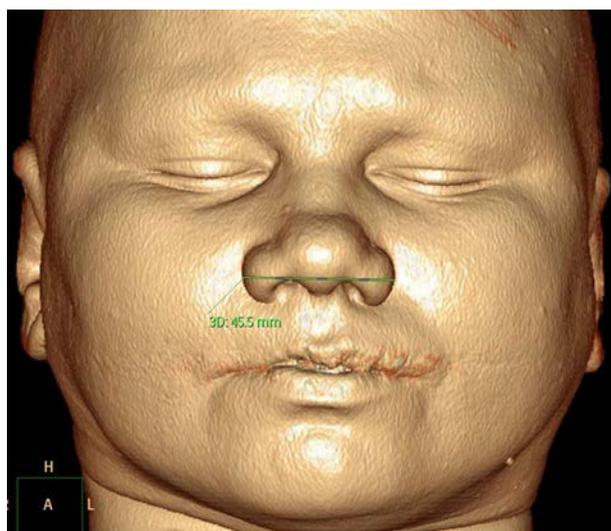


Рис. 2. МСКТ 3D-реконструкция в мягкотканном режиме, фронтальный вид. Измерение ширины носа у пациента с широким носом в области каудальной части.

Fig. 2. MSCT, 3D in soft tissue window settings, frontal view. Measuring nasal width in patient with wide nose in its caudal part.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проверка гипотезы по критерию согласия Пирсона показала, что нет оснований отвергать гипотезу о нормальном законе распределения исследуемых параметров в группах. При измерении высоты и ширины носа были получены результаты, представленные в таблицах 1, 2.

Таким образом, каждому варианту наружного носа соответствует определённый диапазон его высоты с существенными различиями их средних значений.

Таблица 2
Данные измерений ширины носа при различных типах его конфигурации

Table 2

Measuring data of nasal width in different types of configurations

Нормальная конфигурация (n = 35)		Широкий кончик носа (n = 17)		p
Min–Max	Среднее (σ, SD)	Min–Max	Среднее (σ, SD)	
30–38,3	34,9 (1,88)	34,5–45,8	38,8 (3,57)	0,005

При анализе обращает на себя внимание наличие сходных значений в обеих группах при различной визуальной картине, что исключает возможность использования исключительно этого параметра и приводит к необходимости рассчитывать назальный индекс (табл. 3).

Таблица 1
Данные измерений высоты носа при различных типах его конфигурации

Table 1

Measuring data of nasal height in different types of configurations

Нормальная конфигурация (n = 35)		Длинный нос (n = 16)		Короткий нос (n = 17)		p
Min–Max	Среднее (σ, SD)	Min–Max	Среднее (σ, SD)	Min–Max	Среднее (σ, SD)	
47,4–56,3	51,9 (2,63)	57,3–62,2	60,3 (1,28)	42,6–46,6	45,2 (1,36)	0,005

Таблица 3
Назальный индекс при различных типах конфигурации носа

Table 3

Nasal index in different types of configurations

Нормальная конфигурация (n = 35)		Широкий нос (n = 17)		p
Min–Max	Среднее (σ, SD)	Min–Max	Среднее (σ, SD)	
58,79–73,89	67,35 (4,13)	69,84–96,38	77,39 (7,27)	0,005

Назальный индекс в значительно большей степени объективно отражает степень расширения наружного носа, его средние значения разнятся в большей мере, но, тем не менее, остаются некоторые показатели, характерные для обеих групп.

Для оценки влияния параметров высоты и ширины носа на носовой индекс использовался анализ множественной регрессии с расчётом частных коэффициентов эластичности: $E_1 = -1,026$; $E_2 = 1,008$. Частные коэффициенты эластичности $|E| > 1$, следовательно, они существенно влияют на результативный признак, и, исходя из полученных значений, можно сделать вывод о примерно одинаковой степени их влияния. Возможна экономическая интерпретация параметров модели: увеличение высоты носа на 1 мм приводит к уменьшению носового индекса в среднем на 1,41; увеличение ширины носа на 1 мм приводит к увеличению индекса в среднем на 1,97.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Handbook of Physical Measurements (2013), средняя высота носа (назион-субназион) у мужчин и женщин составляет 52 ± 4 мм (47–60 мм), средняя ширина носа в области его крыльев – $33,5 \pm 2$ мм (29,5–37,5 мм) [5]. Полученные результаты полностью коррелируют с приведёнными в вышеуказанном источнике с поправкой на то, что все обследованные были женщинами, для которых характерны меньшие показатели, чем для мужчин. Несмотря на то, что результаты были получены путём антропометрии, они сопоставимы, таким образом, можно объективно судить о нарушении конфигурации носа в виде изменения его длины и ширины.

Для определения оптимальной длины гармоничного носа существует пропорция nasion-subnasion : subnasion-gnathion = 43 : 57 % [1], однако она крайне затруднительна для применения в рутинной практике, что возвращает к вышеописанной простой в использовании методике измерений.

По данным антропометрических стандартов привлекательного европеоидного лица, носовой индекс составляет 64,4 для женщин и 65,8 для мужчин [2].

Классификация конфигурации носа по назальным индексам

Classification of nasal configuration by nasal indexes

Table 4

Классификация	Мягкие ткани (живые лица)	Череп
Гиперлепториния (очень узкий нос)	< 54,9	–
Лепториния (узкий нос)	55,0–69,9	< 47
Мезориния (средний нос)	70,0–84,9	47–51
Платириния (широкий нос)	85,0–99,9	51–58
Гиперплатириния (очень узкий нос)	> 100,0	–

В литературе также представлены величины индекса: 65,46 ± 6,32 – у жителей Албании (оба пола), 66,05 ± 7,53 – у жителей Ирана (женщины) [9, 10]. Объективно результаты пациентов с широким носом значительно выходят за его пределы.

Измерение носового индекса имеет важное значение в выявлении расовых и этнических различий. Возможно измерение этого индекса в мягких тканях в виде расстояния между крыльями носа, которое проводится на живых людях, а также в виде ширины грушевидного отверстия при исследовании черепа. МСКТ с постпроцессинговой обработкой позволяет выполнить два этих измерения, что актуально для задач антропологии и судебной медицины. Стоит отметить, что представленные в литературе значения этих индексов по Франкфуртскому соглашению с классификацией по типам (табл. 4) не столь применимы для задач пластической хирургии, так как отражают в большей степени расовые и этнические особенности.

Пациенты европеоидной расы с нормальной конфигурацией носа входят в группу «лепториния»; лица, имеющие эстетически широкий нос, в большинстве своём относятся к типу «мезориния» по мягкотканному индексу.

ВЫВОДЫ

МСКТ-антропометрия наружного носа является объективной методикой исследования вариантной назальной анатомии, что позволяет повысить качество диагностики пациентов, планирующих проведение ринопластики, выбрать хирургическую методику, минимизировать осложнения. Визуальная и количественная оценка даёт возможность проводить сравнительный анализ на до- и послеоперационном этапах, что имеет важное значение не только в челюстно-лицевой хирургии, но и при разрешении конфликтных случаев.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.А., Чигрова Н.А., Пылаева И.О., Баринаева Е.А. Косметологическая анатомия лица. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2017. – 280 с.
2. Искорнев А.А. Гармонизация лица // Эстетическая медицина. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 265–271.
3. El-Hussuna A, Olsen JS. (2003). Statistical variation of three dimensional face. Copenhagen, 66 p.

4. Eliakim-Ikechukwu C, Basse T, Ihentuge C. (2012). Study of the nasal indices and bialar angle of the Ibo and Yoruba ethnic groups of Nigeria. *J Biol Agric Healthc*, 2 (11), 149-152.
5. Gripp KW, Slavotinek AM, Hall JG, Allanson JE. (2013). Handbook of physical measurements, 3rd ed, 507 p.
6. Kaplanoglu H, Coskun H, Toprak U. (2017). Computed tomography evaluation of nasal bone and nasal pyramid in the Turkish population. *J Craniofac Surg*, 28 (4), 1063-1067. doi: 10.1097/SCS.0000000000003622.
7. Milutinovic J, Zelic K, Nedeljkovic N. (2014). Evaluation of facial beauty using anthropometric proportions. *ScientificWorldJournal*. 428250. doi: 10.1155/2014/428250.
8. Mommaerts MY, Moerenhout BA. (2011). Ideal proportions in full face front view, contemporary versus antique. *J Craniomaxillofac Surg*, 39 (2), 107-110. doi: 10.1016/j.jcms.2010.04.012.
9. Tahmasebi F, Khanezhad M, Madadi S, Harsanzadeh G. (2015). Anthropometric study of nasal parameters in Iranian university students. *Anat Sci*, 12 (4), 167-170.
10. Staka G, Dragidella F, Disha M. (2012). Anthropometric studies of nasal index of the Kosovo Albanian population. *Antrocom Online J Anthropol*, 8 (2), 457-462.

REFERENCES

1. Vorobyev AA, Chigrova NA, Pylaeva IO, Barinova EA. (2017). Cosmetic facial anatomy [Kosmetologicheskaya anatomiya litsa]. Sankt-Peterburg, 280 p. (In Russ.)
2. Iskornev AA. (2017). Harmonization of the face [Garmonizatsiya litsa]. *Esteticheskaya meditsina*, 16 (3), 265-271. (In Russ.)
3. El-Hussuna A, Olsen JS. (2003). Statistical variation of three dimensional face. Copenhagen, 66 p.
4. Eliakim-Ikechukwu C, Basse T, Ihentuge C. (2012). Study of the nasal indices and bialar angle of the Ibo and Yoruba ethnic groups of Nigeria. *J Biol Agric Healthc*, 2 (11), 149-152.
5. Gripp KW, Slavotinek AM, Hall JG, Allanson JE. (2013). Handbook of physical measurements, 3rd ed, 507 p.
6. Kaplanoglu H, Coskun H, Toprak U. (2017). Computed tomography evaluation of nasal bone and nasal pyramid in the Turkish population. *J Craniofac Surg*, 28 (4), 1063-1067. doi: 10.1097/SCS.0000000000003622.
7. Milutinovic J, Zelic K, Nedeljkovic N. (2014). Evaluation of facial beauty using anthropometric

proportions. *ScientificWorldJournal*. 428250. doi: 10.1155/2014/428250.

8. Mommaerts MY, Moerenhout BA. (2011). Ideal proportions in full face front view, contemporary versus antique. *J Craniomaxillofac Surg*, 39 (2), 107-110. doi: 10.1016/j.jcms.2010.04.012.

9. Tahmasebi F, Khanehzad M, Madadi S, Hassan-zadeh G. (2015). Anthropometric study of nasal parameters in Iranian university students. *Anat Sci*, 12 (4), 167-170.

10. Staka G, Dragidella F, Disha M. (2012). Anthropometric studies of nasal index of the Kosovo Albanian population. *Antrocom Online J Anthropol*, 8 (2), 457-462.

Сведения об авторах

Лежнев Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, 9а; тел. (495) 611-01-77; e-mail: lezhnev@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-7163-2553>

Давыдов Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой реконструктивно-пластической хирургии с курсом офтальмологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: davydov_dmvk@rudn.university)  <http://orcid.org/0000-0001-5506-6021>

Дутова Маргарита Олеговна – аспирант кафедры лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, 9а; e-mail: dmargeurite@gmail.com)

Information about the authors:

Dmitriy A. Lezhnev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov (127206, Moscow, ul. Vucheticha, 9a; tel. (495) 611-01-77; e-mail: lezhnev@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-7163-2553>

Dmitriy V. Davydov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery with the Course of Ophthalmology, Peoples' Friendship University of Russia (117198, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 6; e-mail: davydov_dmvk@rudn.university)  <http://orcid.org/0000-0001-5506-6021>

Margarita O. Dutova – Postgraduate at the Department of Radiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov (127206, Moscow, ul. Vucheticha, 9a; e-mail: dmargeurite@gmail.com)

Малаханов В.А.^{1,2}, Селивёрстов П.В.¹, Шевченко Ю.В.²

Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике окклюзионных заболеваний желчевыводящих путей

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»
(664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Россия)

Резюме

В повседневной практике многопрофильного стационара одной из наиболее распространённых задач, которые ставятся перед специалистом лучевой диагностики, является выявление причин, вызывающих обструкцию желчевыводящих протоков. Как правило, после выявления эктазии желчных протоков при проведении ультразвукового исследования пациенту назначаются другие методы инструментальной диагностики для дальнейшего определения характера патологического процесса. Одним из таких методов является компьютерная томография.

В отделении лучевой диагностики ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» обследованы и изучены результаты 62 пациентов в возрасте от 33 до 89 лет с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. Описаны компьютерно-томографические признаки злокачественных и доброкачественных заболеваний гепатопанкреатодуоденальной области. В структуре заболеваемости преобладали обструкции желчевыводящих путей доброкачественного генеза, которые встречались у 44 (61,1 %) пациентов, наиболее частой их причиной были: холедохолитиаз (34 (54,8 %) случая), стриктуры холедоха (9 (12,5 %) случаев) периапулярные дивертикулы (2 (1,9 %) случая). Причинами обструкции злокачественного генеза (18 (38,9 %) случаев) были: аденокарциномы головки поджелудочной железы (11 (29,0 %) случаев), опухоли желчных протоков (5 (8,0 %) случаев), объёмные образования двенадцатиперстной кишки (2 (3,2 %) случая).

Ключевые слова: механическая желтуха, компьютерная томография, билиарная гипертензия, рак поджелудочной железы, холедохолитиаз

Для цитирования: Малаханов В.А., Селивёрстов П.В., Шевченко Ю.В. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике окклюзионных заболеваний желчевыводящих путей. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 126-129, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.18.

Possibilities of Multispiral Computed Tomography in the Diagnosis of Occlusive Diseases of the Biliary Tract

Malakhanov V.A.^{1,2}, Seliverstov P.V.¹, Shevchenko Yu.V.²

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)
Irkutsk City Clinical Hospital N 1
(ul. Baykalskaya 118, Irkutsk 664046, Russian Federation)

Abstract

The main place in the diagnosis of obstructive jaundice belongs to radiation research methods. Their choice is determined by the nature of the disease, efficacy, safety and cost of the study. The article describes the computer-tomographic symptoms of malignant and benign diseases of the hepatopancreatoduodenal region.

To study the possibilities of multispiral computed tomography in the diagnosis of diseases, the results of examination of 62 patients with manifestations of mechanical jaundice syndrome were analyzed on the basis of the surgical Department of the Irkutsk city clinical hospital N 1. The mean age of the examined patients was 56 ± 4.5 years. In the ratio of 2:1.4 women dominated. Biliary obstruction of benign genesis prevailed, which was found in 44 (61.1 %) patients, among which the most common cause was: choledocholithiasis (34 (54.8 %) patients), choledoch strictures (9 (12.5 %) patients) periaampular diverticula (2 (1.9 %) patients). The reason for the obstruction of malignant genesis (18 (38.9 %) patients) were: adenocarcinomas of the head of the pancreas (11 (29.0 %) patients), bile duct tumor (5 (8.0 %) patients), volume formations of the duodenum (2 (3.2 %) patients).

Key words: obstructive jaundice, computer tomography, biliary hypertension, cancer of the pancreas, choledocholithiasis

For citation: Malakhanov V.A., Seliverstov P.V., Shevchenko Yu.V. Possibilities of multispiral computed tomography in the diagnosis of occlusive diseases of the biliary tract. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 126-129, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.18.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на рост частоты заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ), ослож-

нённых обструкцией желчных протоков, их дифференциальная диагностика до сих пор очень сложна [1, 2, 4]. Это обусловлено как отсутствием патогно-

моничных клинико-лабораторных признаков, так и сложностью анатомо-физиологических взаимоотношений данной зоны. За последние десятилетия отмечается увеличение частоты заболеваемости, чаще – у пожилых пациентов. Ошибки диагностики, задержка лечения, приводят к тяжёлым осложнениям, таким как печёночная недостаточность, гнойный холангит, абсцессы печени, сепсис, полиорганная недостаточность, что нередко приводит к летальному исходу.

Основное место в диагностике механической желтухи (МЖ) занимают лучевые методы исследования [1, 3, 5]. Причиной обструкции билиарной системы могут быть как доброкачественные, так и злокачественные процессы ГПДЗ, что диктует дальнейшее определение хирургического лечения [7, 8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение результатов мультиспиральной компьютерной томографии при окклюзионных заболеваниях желчевыводящих путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения возможностей мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике заболеваний проведён анализ результатов обследования 62 пациентов с проявлениями синдрома механической желтухи на базе хирургического отделения № 1 ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» в период с 2017 по 2018 гг.

МСКТ проводили на аппарате фирмы SIEMENS EMOTION в режиме «body combi»: напряжение 120 kV, сила тока 180–200 тА, длительность 15–35 с, время ротации трубки 0,6 с, толщина коллимации 0,75 мм, толщина среза 1,5 мм, пич 1,00. При подозрении на наличие новообразований проводили мультифазное исследование с введением контрастного вещества Ultravist-370 в объёме 100 мл автоматическим инжектором Medrad Vistron CT (США) со скоростью введения 4,0 мл/с.

Все МСКТ-исследования проводились утром натощак. Для подготовки желудочно-кишечного тракта накануне вечером, а затем утром, за 1 час до исследования и перед его началом, пациент перорально принимал по 500 мл водного раствора йодсодержащего контрастного вещества «Урографин». Такая методика позволяла контрастировать просвет желудочно-кишечного тракта.

Средний возраст исследованных составил 56 ± 4,5 года. В соотношении 2:1,4 преобладали женщины. Обструкция желчевыводящих путей доброкачественного генеза встречалась у большинства пациентов (44 (61,1 %) случая), наиболее частыми причинами которой были: холедохолитиаз (34 (54,8 %) случая), стриктуры холедоха (9 (12,5 %) случаев) периапулярные дивертикулы (2 (1,9 %) случая). Частота заболеваемости в зависимости от возраста представлена в таблице 1.

Нозологическая структура заболеваний представлена в таблице 2. Причиной обструкции злокачественного генеза (18 (38,9 %) случаев) были: аденокарциномы головки поджелудочной железы (11 (29,0 %) случаев), опухоль желчных протоков

(5 (8,0 %) случаев), объёмные образования двенадцатиперстной кишки (2 (3,2 %) случаев).

Таблица 1
Частота заболеваемости в зависимости от возраста
Table 1

<i>Incidence rate depending on age</i>		
Возраст пациентов	<i>n</i>	%
40–50 лет	10	16,1
50–60 лет	17	27,4
60–70 лет	19	30,6
Больше 70 лет	16	25,8

Таблица 2
Нозологическая структура заболеваний (n = 62)
Table 2

Заболевание	<i>n</i>		%	
	муж.	жен.	муж.	жен.
Холедохолитиаз	11	23	17,7	37,0
Дивертикулы ДПК	0	2	0	3,2
Стриктуры холедоха	2	6	3,2	9,7
Аденокарцинома ПЖ	8	3	12,9	4,8
Образования ДПК	1	1	1,6	1,6
Холангиокарцинома	3	2	4,8	3,2
Всего	25	37	40,3	59,7

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

МСКТ брюшной полости, как правило, была проведена после предварительных УЗ-исследования органов брюшной полости, по стандартной методике. В 32 (51,6 %) случаях МСКТ проводилась с болюсным контрастированием. У 20 (32,2 %) больных для подробного определения характера изменений и распространённости опухолевого процесса использовалась методика сканирования с применением контрастного вещества в три фазы.

Из 18 больных с новообразованиями у 11 выявлены аденокарциномы, у 5 – опухоли желчных протоков, в 2 случаях – образования ДПК. Среди 44 пациентов с доброкачественными поражениями холедохолитиаз выявлен в 33 случаях, в 9 случаях – стриктуры холедоха, в 2 случаях – периапулярные дивертикулы.

Аденокарциномы головки поджелудочной железы размерами до 20 мм визуализировались у 2 (18,2 %) пациентов, от 20 до 40 мм – у 3 (27,3 %), более 40 мм – у 6 (54,5 %) пациентов (рис. 1).

Рак головки поджелудочной железы определялся в виде образования, располагающегося в толще железы, как правило, округлой формы, с нечёткими контурами, однородной структуры. При нативном сканировании, в 50 % случаев образование относительно неизменной паренхимой железы было изоденсивным, в остальных случаях – имело пониженную плотность. При внутривенном болюсном усилении в 90 % случаев опухоль была гиподенсивной во все

фазы сканирования. Периваскулярное опухолевое распространение (типы C–F) [3] отмечено у 80 % обследованных. Метастатическое поражение печени было выявлено у 3 пациентов.

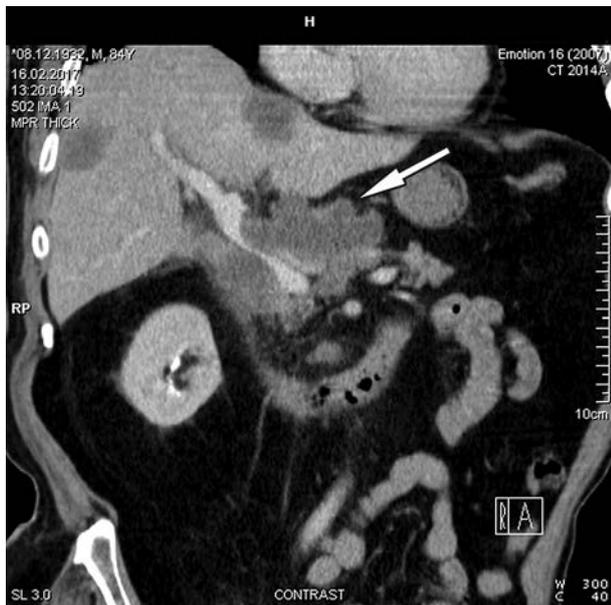


Рис. 1. МСКТ. Больная Л., 68 лет. Панкреатобилиарная гипертензия. Стрелкой указано объемное образование головки поджелудочной железы.

Fig. 1. MSCT. Patient L., 68 years old. Pancreatobiliary hypertension. The arrow indicates the mass lesion of the pancreas head.

Непрямые признаки образования поджелудочной железы в виде расширения панкреатического протока были отмечены у 8 (72,7 %) пациентов, расширение холедоха – у всех 11 пациентов.

Холангиокарциномы были выявлены у 5 пациентов: в 3 случаях они локализовались на уровне общего желчного протока, в 1 – на уровне долевого протока, в 1 – на уровне бифуркации долевых протоков (рис. 2). Во всех случаях образования интенсивно накапливали контраст в артериальную фазу.

Размеры образований были от 20,0 до 50,0 мм. Лимфоаденопатия отмечалась у 2 пациентов.

Холедохолитиаз выявлялся у 33 пациентов, в 100 % случаев – в виде гиперденсивных структур, в основном округлой формы с размерами конкрементов от 3,0 до 19,0 мм. Единичные конкременты холедоха были отмечены в 22 наблюдениях, двойные – в 4, множественный холедохолитиаз – в 7 случаях (рис. 3).

Следует сказать, что МСКТ не является методом выбора в диагностике стриктур желчных протоков [6, 10], однако в 9 наблюдениях удалось выставить верный диагноз. Стриктуры были выявлены в виде равномерного сужения терминального отдела общего желчного протока, были достаточно контурирующими в отсроченную фазу исследования, без патологической денситометрии во все фазы исследования.

Диагностика периапулярных дивертикулов двенадцатиперстной кишки не вызывала проблем. Дивертикулы определялись в виде выбухания медиальной стенки кишки с четкими ровными контурами; их диаметр составлял до 50 мм.



Рис. 2. МСКТ. Больной Р., 62 года. Билиарная гипертензия. Стрелкой указана округлая гиллюсная опухоль, интенсивно накапливающая контраст по периферии на фоне веерообразного расширения внутрипеченочных желчных протоков.

Fig. 2. MSCT. Patient R., 62 years. Biliary hypertension. The arrow indicates rounded hyllic tumor, intensively accumulating the contrast agent along the periphery on the background of fan-shaped extension of the intrahepatic bile ducts.



Рис. 3. МСКТ. Больная Л., 57 лет. Билиарная гипертензия. Стрелкой указан конкремент холедоха.

Fig. 3. MSCT. Patient L., 57 years. Biliary hypertension. An arrow indicates the concretion of the common bile duct.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны является необходимым методом исследования, позволяющим достоверно определить локализацию и характер окклюзии желчных протоков.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексейцев А.В., Мейлах Б.Л. Анализ эффективности инструментальных методов дифференциальной диагностики механической желтухи // Пермский медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 36–42.
2. Бурякина С.А., Кармазановский Г.Г. Опухоль Клацкина: современные аспекты дифференциальной

диагностики // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – № 17 (1). – С. 100–109.

3. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И. Современные методы диагностики холангиоцеллюлярного рака // *Медицинская визуализация*. – 2014. – № 1. – С. 22–36.

4. Кармазановский Г.Г. Опухоли поджелудочной железы солидной структуры: протоколы лучевых исследований, дифференциальная диагностика (лекция, часть 1) // *Медицинская визуализация*. – 2016. – № 4. – С. 54–63.

5. Малаханов В.А., Селиверстов П.В. Лучевая диагностика при стенозирующих поражениях желчевыводящих путей (обзор литературы) // *Acta biomedica scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 1 (113). – С. 112–120. doi: 10.12737/article_5955e6b64836e8.79871884.

6. Bhargava SK, Usha T, Bhat S. (2013). Imaging in obstructive jaundice: A review with our experience. *JIMSA*, 26, 12-14.

7. Mathew RP, Moorkath A, Basti RS, Suresh HB. (2016). Value and accuracy of multidetector computed tomography in obstructive jaundice. *Pol J Radiol*, 81, 303-309. doi: 10.12659/PJR.896680.

8. Miles KA, Lee TY, Goh V. (2012). Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol*, 22 (7), 1430-1441. doi: 10.1007/s00330-012-2379-4.

9. Thaiss WM, Sauter AW, Bongers M. (2015). Clinical applications for dual energy CT versus dynamic contrast enhanced CT in oncology. *Eur J Radiol*, 84 (12), 2368-2379. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.06.001.

10. Tseng CW, Chen CC, Chen TS. (2008). Can computed tomography with coronal reconstruction improve the diagnosis of choledocholithiasis? *J Gastroenterol Hepatol*, 23 (10), 1586-1589. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05547.x.

REFERENCES

1. Alekseytsev AV, Meylakh BL. (2016). Analysis of the efficiency of instrumental methods of differential diagnosis of obstructive jaundice [Analiz effektivnosti instrumental'nykh metodov differentsial'noy diagnostiki mekhanicheskoy zheltukhi]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*, (3), 36-42. (In Russ.)

2. Buryakina SA, Karmazanovsky GG. (2012). Klatskin tumors: modern aspects of differential diagnosis [Opukhol' Klatskina: sovremennyye aspekty differentsial'noy diagnostiki]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*, (17), 100-109. (In Russ.)

3. Danzanova TYu, Sinyukova GT, Lepadatu PI. (2014). Modern methods of diagnosing cholangiocellular cancer [Sovremennyye metody diagnostiki kholangiotsellyulyarnogo raka]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, (1), 22-36. (In Russ.)

4. Karmazanovsky GG. (2016). Solid tumors of the pancreas: the protocols of radiation studies, differential diagnosis (lecture, part 1) [Opukholi podzheludochnoy zhelezy solidnoy struktury: protokoly luchevykh issledovaniy, differentsial'naya diagnostika (lektsiya, chast' 1)]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, (4), 54-63. (In Russ.)

5. Malakhanov VA, Seliverstov PV. (2017). Radio-diagnosis in stenosing lesions of bile ducts (review of the literature) [Luchevaya diagnostika pri stenoziruyushchikh porazheniyakh zhelchevodyashchikh putey (obzor literatury)]. *Acta biomedica scientifica*, 2 (1), 112-120. doi: 10.12737/article_5955e6b64836e8.79871884. (In Russ.)

6. Bhargava SK, Usha T, Bhat S. (2013). Imaging in obstructive jaundice: A review with our experience. *JIMSA*, 26, 12-14.

7. Mathew RP, Moorkath A, Basti RS, Suresh HB. (2016). Value and accuracy of multidetector computed tomography in obstructive jaundice. *Pol J Radiol*, 81, 303-309. doi: 10.12659/PJR.896680.

8. Miles KA, Lee TY, Goh V. (2012). Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol*, 22 (7), 1430-1441. doi: 10.1007/s00330-012-2379-4.

9. Thaiss WM, Sauter AW, Bongers M. (2015). Clinical applications for dual energy CT versus dynamic contrast enhanced CT in oncology. *Eur J Radiol*, 84 (12), 2368-2379. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.06.001.

10. Tseng CW, Chen CC, Chen TS. (2008). Can computed tomography with coronal reconstruction improve the diagnosis of choledocholithiasis? *J Gastroenterol Hepatol*, 23 (10), 1586-1589. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05547.x.

Сведения об авторах

Малаханов Владлен Александрович – научный сотрудник лаборатории лучевой диагностики научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, тел. (3952) 70-37-61) ● <http://orcid.org/0000-0002-7359-0019>

Селиверстов Павел Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией лучевой диагностики научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1) ● <http://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

Шевченко Юлия Викторовна – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, тел. (3952) 70-37-61)

Information about the authors

Vladlen A. Malakhanov – Research Officer at the Laboratory of Radiology of the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Radiologist at the Department of Radiology, Irkutsk Regional Clinical Hospital N 1 (664046 Irkutsk, ul. Baikalskaya, 118; tel. (3952) 70-37-61) ● <http://orcid.org/0000-0002-7359-0019>

Pavel V. Seliverstov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Radiology of the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1) ● <http://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

Yuliya V. Schevchenko – Cand. Sc. (Med.), Radiologist at the Department of Radiology, Irkutsk Regional Clinical Hospital N 1 (664046 Irkutsk, ul. Baikalskaya, 118; tel. (3952) 70-37-61)

Тюрюмина Е.Э., Чижова Е.А.

**Ультразвуковая диагностика и миниинвазивное лечение
посттравматических гематом селезёнки****ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)****Резюме**

В работе проанализированы результаты ультразвуковой диагностики гематом селезёнки у 12 пациентов после тупой травмы живота. Преобладали травматические образования больших (4 наблюдения) и гигантских (5 наблюдений) размеров, 3 пациента имели средние размеры травматического очага. Ультразвуковое исследование выполняли всем больным в качестве первичной процедуры и для динамического наблюдения. Прослежена эволюция травматических образований селезёнки и выделены четыре стадии патологического процесса при асептическом пути развития: стадия «свежего кровоизлияния»; стадия «сформированного сгустка»; стадия «асептического лизиса сгустка»; стадия «соединительнотканной организации». Определены признаки инфицированности гематом селезёнки, выделены стадии «бактериального лизиса сгустка» и «инкапсуляции». Определены показания и противопоказания к миниинвазивному лечению гематом селезёнки. Чрескожная санация гематомы селезёнки проведена всем пациентам. В 4 наблюдениях миниинвазивное лечение было пункционным: в 1 случае пункция была однократной, в 3 – двукратной. Одномоментное дренирование гематомы селезёнки проведено 8 больным. Проанализированы результаты миниинвазивного лечения посттравматических образований селезёнки под ультразвуковым контролем. Миниинвазивное лечение было успешным у 11 больных. Только 1 пациент был прооперирован по поводу посттравматической аневризмы селезёночной артерии вследствие продолжающегося кровотечения в гематому.

Ключевые слова: гематома селезёнки, повреждение селезёнки, ультрасонография, миниинвазивное лечение

Для цитирования: Тюрюмина Е.Э., Чижова Е.А. Ультразвуковая диагностика и миниинвазивное лечение посттравматических гематом селезёнки. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 130-136, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.19.

**Ultrasound Diagnosis and Minimally Invasive Treatment
of Posttraumatic Hematomas of the Spleen**

Tyuryumina E.E., Chizhova E.A.

**Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)****Abstract**

The work presents the analysis of ultrasound diagnostic of traumatic hematomas of the spleen in 12 patients after blunt abdominal trauma. Traumatic injuries of large (4 patients) and giant (5 patients) sizes prevailed. Only 3 patients had medium sized traumatic lesion. Ultrasound examination was performed for all patients as a primary procedure and for dynamic observation. We tracked evolution of traumatic spleen injuries and identified four stages of pathological process in case of aseptic development: the stage of "fresh hemorrhage", the stage of "formed clot", the stage of "aseptic lysis of the clot", the stage of "connective tissue organization". We determined the evidence of pyogenesis of spleen hematomas, identified the stage "bacterial lysis of the clot" and stage of "forming capsules". We determined the indications and contraindications for the minimally invasive treatment of spleen hematoma. Percutaneous evacuation of the spleen hematoma was performed in all patients. In four cases of minimally invasive treatment was puncture. In one patient the treatment was completed with a single puncture, in 3 patients – with a double one. Drainage of spleen hematomas was performed in 8 patients. We analyzed the results of minimally invasive treatment of traumatic injuries of the spleen under ultrasound control. Minimally invasive treatment was successful in 11 patients. Only 1 patient was operated for post-traumatic aneurysm of the splenic artery due to the continuing bleeding into hematoma.

Key words: spleen hematoma, injuries of the spleen, ultrasonography, minimally invasive treatment

For citation: Tyuryumina E.E., Chizhova E.A. Ultrasound diagnosis and minimally invasive treatment of posttraumatic hematomas of the spleen. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 130-136, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.19.

Селезёнка является одним из наиболее уязвимых органов при тупой травме живота [1, 2, 7, 8, 10, 13]. 45 % случаев висцеральных травм приходятся на повреждение селезёнки, которые являются основным источником внутрибрюшного кровотечения [8]. По данным различных авторов, субкапсулярные гематомы составляют от 37 % до 77,2 % от травматических повреждений селезёнки [4, 8]. В 23 % случаев гема-

томы селезёнки описывают как атравматические, возникшие при различных системных заболеваниях [5, 13]. «Золотым стандартом» для диагностики и динамического наблюдения гематом селезёнки является компьютерная томография [10, 13, 14], особенно при наличии у пациента подкожной эмфиземы или газосодержащего образования в селезёнке [13]. При своей широкой доступности, низкой стоимости, отсут-

ствии лучевой нагрузки и, главное, наличии режима «реального времени» с перманентной визуализацией движения иглы или дренажа в тканях ультразвукография (УСГ) как метод динамического наблюдения выходит на первый план [3, 10, 13]. Некоторые авторы указывают на консервативное ведение субкапсулярных гематом селезёнки без продолжающегося кровотечения [10]. В то же время известно, что эвакуация жидкостного лизированного содержимого из гематомы селезёнки посредством миниинвазивного лечения способствует более быстрой редукции гематомы и позволяет избежать развития осложнений в виде инфицирования содержимого с формированием абсцессов или организации и кальцификации гематомы с образованием псевдоопухоли [4, 5, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение диагностических проявлений посттравматических гематом селезёнки и обоснование их малоинвазивного лечения под контролем ультразвукографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы результаты УСГ-диагностики и малоинвазивного лечения 12 пациентов (9 мужчин, 3 женщины) в возрасте от 24 до 63 лет (средний возраст 43,5 года) с гематомами селезёнки после тупой травмы живота, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» с 2007 по 2013 гг. Исследования проводились на ультразвуковых сканирующих комплексах «ALOKA SSD 4000», «ALOKA Prosound & 7» с использованием мультисекторных датчиков. Ультразвуковое исследование выполнялось всем больным в качестве первичной диагностической процедуры и для динамического наблюдения от 2 раз и более. Компьютерную томографию с внутривенным контрастным усилением проводили только 1 пациенту при подозрении на продолжающееся кровотечение в полость гематомы.

Размеры травматического очага были средними (11–80 мл) у 3 больных, большими (81–200 мл) – у 4, гигантскими (> 200 мл) – у 5. Чрескожная эвакуация содержимого гематом выполнялась под контролем ультразвукографии иглами с мандреном 2,0 мм (14 G), самофиксирующимися корзинчатыми дренажами

3,0–5,0 мм по методике «стиллет-катетер» с использованием пункционного адаптера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Форма и размеры селезёнки претерпевали существенные изменения при субкапсулярном расположении патологического очага или при наличии интрапаренхиматозного образования больших и гигантских размеров.

При УЗИ-диагностике посттравматической субкапсулярной гематомы выявлено, что селезёнка была увеличена в размерах, деформирована чаще в области полюсов и по диафрагмальной поверхности. Под капсулой визуализировалось серповидной формы образование, располагающееся над неизменённой тканью (рис. 1).



Рис. 1. Посттравматическая субкапсулярная гематома селезёнки.

Fig. 1. Posttraumatic subcapsular hematoma of the spleen.

Контуры, структура и текстура посттравматических образований зависели от сроков формирования травматического фокуса и признаков инфицированности.

Динамическое УСГ-сканирование позволило проследить все этапы эволюции гематомы селезёнки и условно выделить 4 стадии патологического процесса (табл. 1).

УСГ-семиотика асептических гематом селезёнки в зависимости от стадии их развития Таблица 1
Table 1
Ultrasound semiotics of aseptic hematomas of the spleen, depending on the stage of their development

Признаки	Стадии развития асептических гематом селезёнки			
	Свежее кровоизлияние (1–24 ч)	Сформированный сгусток (2–4-е сут.)	Асептический лизис сгустка (5–9-е сут.)	Соединительнотканная организация (> 10 сут.)
Динамика размеров	увеличение	умеренное увеличение	без изменений	уменьшение
Контуры	нечёткие	чёткие	чёткие	нечёткие
Структура	неоднородная	достаточно однородная	однородная	неоднородная
Текстура	гиперэхогенная	гиперэхогенная	хаотично расположенные гипозоногенные очаги сливались в единое анэхогенное однородное образование с чёткими контурами	между анэхогенными очагами множественные нормо-, реже – гиперэхогенные поля

При обследовании больных в первые 24 часа в селезёнке определялось недостаточно однородное, с нечёткими контурами образование, соответствующее стадии «свежего кровоизлияния» (рис. 2).

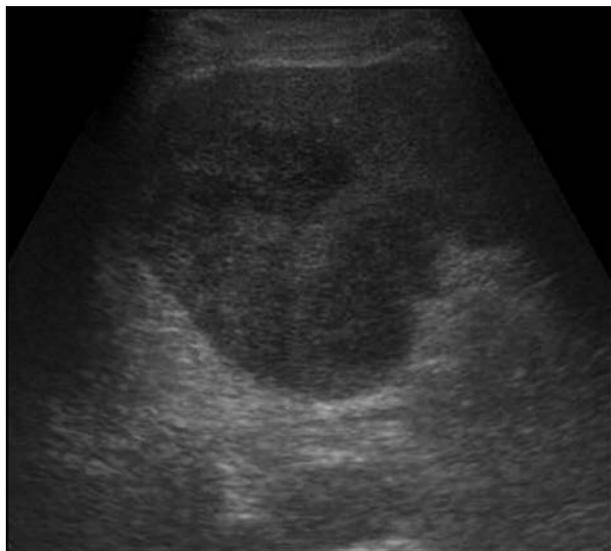


Рис. 2. Гематома селезёнки, стадия «свежего кровоизлияния».

Fig. 2. Hematoma of the spleen, the stage of fresh hemorrhage.

К исходу 2-х суток (стадия «сформированного сгустка») контуры образования становились более отчётливыми. Сохранялась достаточная однородность структуры. На 5–7-е сутки в гетерогенном образовании появлялись множественные, хаотично расположенные анэхогенные очаги неправильной формы, свидетельствующие о развивающемся «гемолизе» (рис. 3).

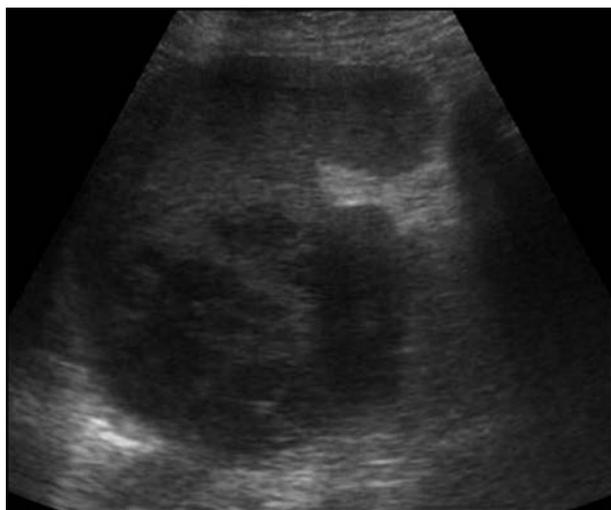


Рис. 3. Гематома селезёнки, стадия «начального развития гемолиза».

Fig. 3. Hematoma of the spleen, stage of initial development of hemolysis.

Структура гематомы становилась более однородной и анэхогенной после наступления её лизиса (асептического – в 10 наблюдениях), когда к началу второй недели хаотично расположенные очаги сливались в единое анэхогенное образование с чёткими контурами, распространяющееся на весь участок поражения (рис. 4).



Рис. 4. Гематома селезёнки, стадия «асептического лизиса сгустка».

Fig. 4. Hematoma of the spleen, stage of aseptic lysis of the clot.

К 10–14-м суткам на фоне уменьшения объёма поражения в структуре гематомы начинали визуализироваться нормо- или гиперэхогенные поля, соответствующие процессам резорбции и грануляции, свидетельствующие о начале «соединительнотканной организации». Контуры образования становились неотчётливыми.

При анализе результатов ультразвукового исследования выявлены отчётливые различия в семиотике асептических и инфицированных гематом селезёнки (табл. 2).

При этом их характеристики существенно не отличались друг от друга на стадии «свежего кровоизлияния», «сформированного сгустка» и при начальных проявлениях гемолиза. Достоверные отличия выявлены со второй недели после возникновения повреждения, когда в едином гипо- или анэхогенном образовании появлялись линейные гиперэхогенные включения (обусловленные, вероятно, появлением тканевого детрита), что свидетельствовало о развитии «бактериального лизиса сгустка» (2 наблюдения). По периферии начиналось формирование капсулы в виде чёткой гиперэхогенной каймы, отграничивающей инфицированный очаг от окружающей паренхимы (стадия «инкапсуляции»). Толщина капсулы варьировала в зависимости от сроков формирования патологического очага (рис. 5).

УСГ-семиотика инфицированных гематом селезёнки в зависимости от стадии их развития

Таблица 2

Ultrasound semiotics of spleen infected hematomas depending on their stage of development

Table 2

Признаки	Свежее кровоизлияние (1–24 ч.)	Сформированный стусток (2–4-е сут.)	Стадии развития инфицированных гематом селезёнки		
			Гемолитическая (5–6-е сут.)	«Бактериальный лизис» (7–14-е сут.)	Инкапсуляция (> 14-х сут.)
Динамика размеров			без изменений	без изменений	уменьшение
Контуры			нечёткие, неровные	чёткие, ровные	чёткие, ровные
Структура			неоднородная	неоднородная	неоднородная
Текстура			на гиперэхогенном фоне хаотичные гипозоногенные очаги малых размеров	анэхогенная с множественными бестеневыми мелкими гиперэхогенными включениями	анэхогенная с множественными бестеневыми мелкими гиперэхогенными включениями
Капсула			отсутствует	присутствует частично	присутствует



Рис. 5. Гематома селезёнки в стадии «бактериального лизиса».

Fig. 5. Hematoma of the spleen in the stage of bacterial lysis.

Чрескожные минимизированные вмешательства проводились в стадию «асептического или бактериального лизиса» для более эффективной и полной эвакуации содержимого из гематомы. Вторым необходимым критерием для миниинвазивного лечения было формирование в гематоме литических очагов, превышающих 4 см. Обязательно учитывали топографо-анатомические характеристики гематомы, благоприятной для пункции или дренирования считалась локализация по диафрагмальной поверхности селезёнки, позволяющая избежать повреждения крупных сосудистых структур.

Противопоказания для миниинвазивного лечения:

- повреждения селезёнки с продолжающимся внутрибрюшным кровотечением;
- сочетанная травма селезёнки и других органов живота, требующая экстренной лапаротомии;
- острая и подострая стадии посттравматической гематомы селезёнки;
- образования, расположенные в воротах селезёнки и по её висцеральной поверхности (наименее благоприятны).

Под контролем УСГ всем больным выполнена чрескожная санация гематом селезёнки: в 4 наблюдениях – пункции (рис. 6), в 8 – дренирования (рис. 7). Пункционное лечение в одном наблюдении было однократным, 3 пациентам понадобилась повторная пункция.

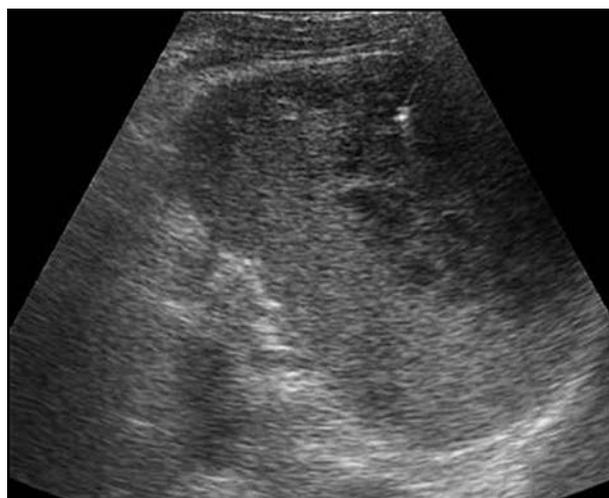


Рис. 6. Чрескожная пункция гематомы селезёнки.

Fig. 6. Percutaneous puncture of the hematoma of the spleen.

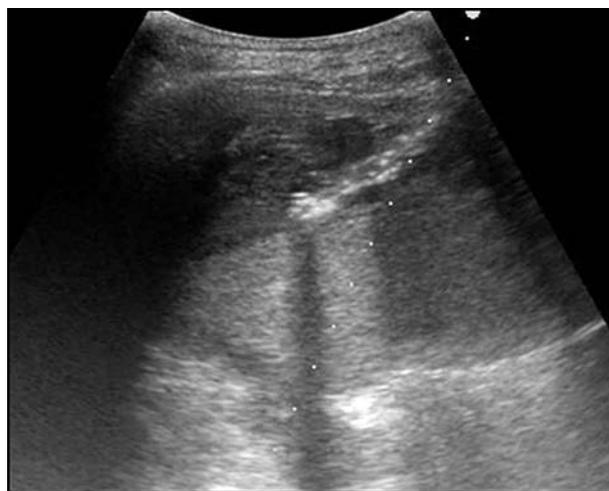


Рис. 7. Чрескожное дренирование гематомы селезёнки.

Fig. 7. Percutaneous drainage of the hematoma of the spleen.

Из полости травматического очага эвакуировано от 40 до 1200 мл гемолизированного содержимого со старыми сгустками, в 2 наблюдениях – с примесью гноя. Средняя продолжительность дренирования составила 16 ± 2 дня. После миниинвазивного лечения 11 пациентов были выписаны без операции, в удовлетворительном состоянии, с признаками редукции гематомы (рис. 8).

У одного пациента после двукратной пункции лечение завершено спленэктомией вследствие продолжающегося кровотечения в гематому, диагностированного при компьютерной томографии с контрастным усилением. На операции у пациента была выявлена ложная посттравматическая аневризма селезёночной артерии (рис. 9).

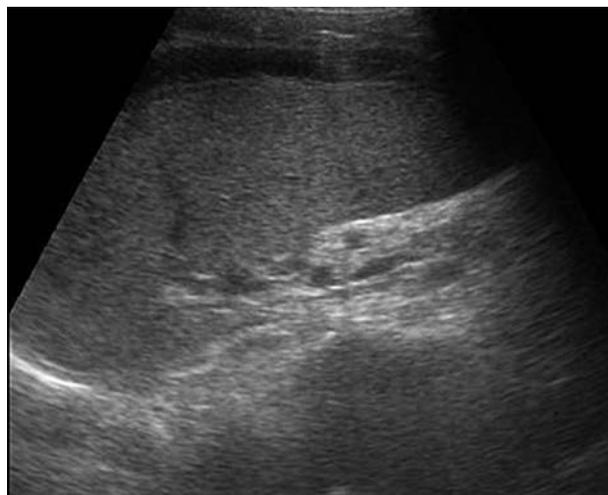
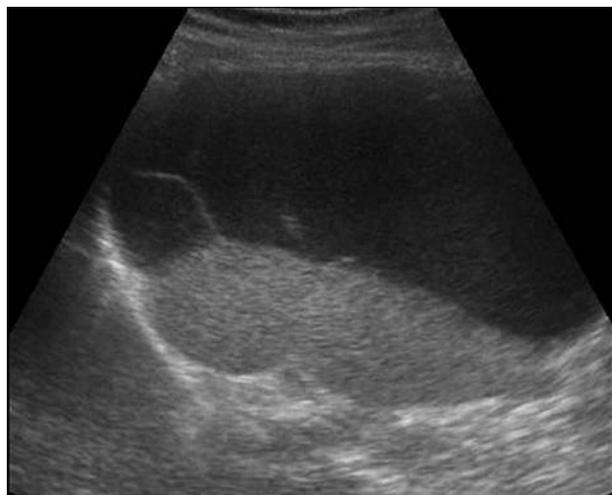


Рис. 8. а – гигантская субкапсулярная гематома селезёнки до миниинвазивного лечения; б – редукция субкапсулярной гематомы селезёнки.

Fig. 8. а – giant subcapsular hematoma of the spleen before minimally invasive treatment; б – reduction of subcapsular hematoma of the spleen.

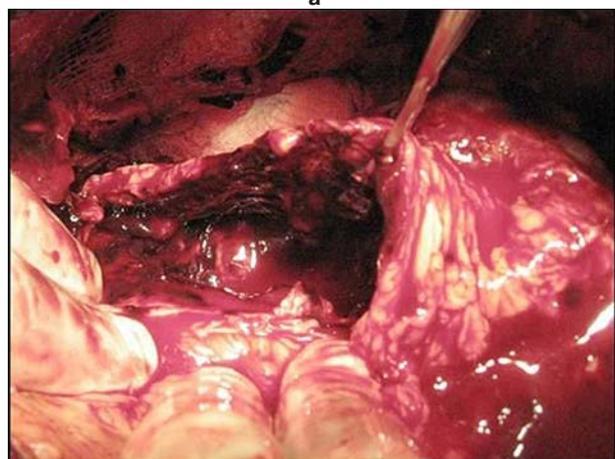
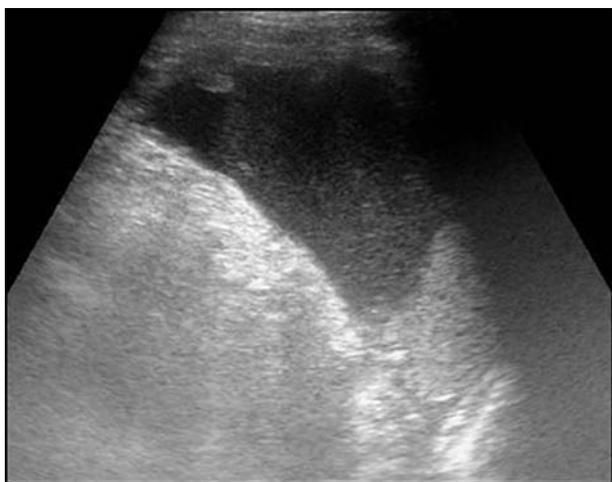


Рис. 9. а – ультрасонограмма гематомы селезёнки; б – КТ-грамма гематомы селезёнки с внутривенным контрастированием; в – посттравматическая аневризма селезёночной артерии на операции.

Fig. 9. а – ultrasonogram of hematoma of the spleen; б – CT of hematoma of the spleen with intravenous contrast; в – post-traumatic aneurysm of the splenic artery during the operation.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждения селезёнки после тупой травмы живота занимают по частоте второе место после повреждений печени [6, 14]. Одним из видов повреждения селезёнки являются гематомы [6]. Субкапсулярные гематомы составляют от 37 % до 70 % от травматических повреждений селезёнки [4], в некоторых наблюдениях достигая 77,2 % [8]. В 23 % случаев гематомы селезёнки описывают как атравматические, возникшие при различных системных заболеваниях [5, 13]. «Золотым стандартом» для диагностики гематом селезёнки является компьютерная томография [8, 10, 13, 14], особенно при наличии у пациента подкожной эмфиземы или газосодержащего образования в селезёнке [13]. Использование КТ для последующего мониторинга является спорным. Повторная компьютерная томография не показана пациентам без клинических или лабораторных признаков кровотечения [8, 14]. Обладая широкой доступностью, низкой стоимостью, отсутствием лучевой нагрузки, ультразвукографии как метод для первичной диагностики и динамического наблюдения выходит на первый план [2, 3, 10, 13]. Наличие режима «реального времени» при ультразвуковом исследовании позволяет перманентно контролировать движение иглы или дренажа при миниинвазивном лечении [3].

Мы использовали ультразвуковое исследование у всех больных в качестве первичной диагностической процедуры и для динамического мониторинга, что позволило:

1. Проследить эволюционные изменения в гематоме в зависимости от сроков формирования травматического очага и условно выделить четыре стадии патологического процесса: «свежего кровоизлияния», «сформированного сгустка», «асептического лизиса сгустка», «соединительнотканной организации».

2. Определить признаки инфицированности. Статистически значимые отличия в развитии асептических и инфицированных гематом выявлены со 2-й недели после возникновения повреждения, когда в едином гипо- или анэхогенном образовании появились линейные гиперэхогенные включения (обусловленные, вероятно, появлением тканевого детрита), что свидетельствовало о развитии «бактериального лизиса сгустка». По периферии начиналось формирование капсулы.

При сопоставлении данных УЗИ и КТ отмечено, что при нативной КТ плотность гематомы мало отличается от нормальной паренхимы селезёнки в первые часы после травмы, и отчётливые различия выявляются только к концу первой недели при развитии явлений лизиса [2, 10], Большинство авторов подчёркивают незаменимость КТ с контрастным усилением как метода выявления сосудистых повреждений и кровотечения [2, 13, 14].

Некоторые авторы указывают на консервативное ведение субкапсулярных гематом селезёнки без продолжающегося кровотечения, успешное в 57 % наблюдений [7, 8, 9, 10, 11]. В то же время известно, что эвакуация жидкостного лизированного содержимого из гематомы селезёнки посредством миниинвазивного лечения способствует более быстрой редукции

гематомы и предупреждает развитие осложнений в виде инфицирования содержимого с формированием абсцессов или организации и кальцификации гематомы с образованием псевдоопухоли [1, 2, 5, 7, 12].

Мы считаем обязательным проведение чрескожных миниинвазивных вмешательств при размерах лизированного компонента в гематоме селезёнки более 4 см в стадию «асептического или бактериального лизиса» для более эффективной и полной эвакуации содержимого из гематомы, обязательно учитывая при этом топографо-анатомическое расположение травматического очага.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение ультрасонографии позволяет диагностировать травматическое повреждение, проследить его эволюцию и определить признаки инфицированности.

2. Своевременно проведённое малоинвазивное лечение позволяет добиться скорейшего наступления процессов репарации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.Г., Апарцин К.А. Органосохраняющая хирургия селезенки. – Новосибирск: Наука РАН, 2001. – 400 с.
2. Тимербулатов В.М., Халиков А.А., Тимербулатов Ш.В., Верзакова И.В., Амирова А.М., Смыр Р.А. Травматические внутриорганные гематомы печени и селезенки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 3. – С. 43–49. doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-3-43-49.
3. Тюрюмина Е.Э., Шантуров В.А., Чижова Е.А., Мальцев А.Б., Гумеров Р.Р. Методические аспекты выполнения минимально инвазивных хирургических вмешательств под контролем ультрасонографии // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 28–31.
4. Akkucuk S, Aydogan A, Gokce H, Davran R, Karcioğlu M. (2012). Splenic hematoma mimicking angiosarcoma: a case report. *Case Rep Oncol Med*, 2012 183458. doi: 10.1155/2012/183458.
5. Barrak D, Ramly EP, Chouillard E, Houry M. (2014). Chronic spontaneous idiopathic spleen hematoma presenting as a large cystic tumor: a case report with review of the literature. *J Surg Case Rep*, (6). pii: rju060. doi: 10.1093/jscr/rju060.
6. Hancock GE, Farquharson AL. (2012). Management of splenic injury. *J R Army Med Corps*, 158 (4), 288-298.
7. Hsu YP, Chen RJ, Fang JF, Lin BC. (2002). Calcified splenic hematoma presenting as a pelvic mass. *Chang Gung Medical Journal*, 25 (5), 341-344.
8. Jabbour G, Al-Hassani A, El-Menyar A, Abdelrahman H, Peralta R, Ellabib M, Al-Jogol H, Asim M, Al-Thani H. (2017). Clinical and radiological presentations and management of blunt splenic trauma: a single tertiary hospital experience. *Med Sci Monit*, 23, 3383-3392.
9. McCarthy CJ, O'Brien GC, Kennedy J, Broe PJ. (2011). Splenic mass with remote trauma history: a management dilemma. *Ir J Med Sci*, 180 (2), 553-555. doi: 10.1007/s11845-010-0612-1.

10. Rafailidis V, Apostolou D, Kaitartzis C, Rafailidis D. (2015). Ultrasonography of the healing process during a 3-month follow-up after a splenic injury. *Ultrasonography*, 34 (3), 226-230. doi: 10.14366/usg.14057.

11. Saurabh G, Kumar S, Gupta A, Mishra B, Sagar S, Singhal M, Khan RN, Misra MC. (2011). Splenic trauma – our experience at a level I Trauma Center. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 17 (3), 238-242.

12. Tseng CW, Chen CC, Chiang JH, Chang FY, Lin HC, Lee SD. (2008). Percutaneous drainage of large subcapsular hematoma of the spleen complicating acute pancreatitis. *J Chin Med Assoc*, 71 (2), 92-95. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70081-9.

13. Van der Vlies CH, van Delden OM, Punt BJ, Ponsen KJ, Reekers JA, Goslings JC. (2010). Literature review of the role of ultrasound, computed tomography, and transcatheter arterial embolization for the treatment of traumatic splenic injuries. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33 (6), 1079-1087. doi: 10.1007/s00270-010-9943-6.

14. Unal E, Onur MR, Akpınar E, Ahmadov J, Karcaaltincaba M, Ozmen MN, Akata D. (2016). Imaging findings of splenic emergencies: a pictorial review. *Insights Imaging*, 7 (2), 215-222. doi: 10.1007/s13244-016-0467-8.

REFERENCES

1. Grigoriev EG, Apartsin KA. (2001). Organ-preserving surgery of the spleen [*Organosokhranyayushchaya khirurgiya selezhenki*]. Novosibirsk, 400 p. (In Russ.)

2. Timerbulatov VM, Khalikov AA, Timerbulatov SV, Verzakova IV, Amirov AM, Smyr RA. (2015). Traumatic intraorgan hematoma of the liver and spleen [Traumaticheskie vnutriorgannye gematomy pecheni i selezhenki]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 174 (3), 43-49. doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-3-43-49. (In Russ.)

3. Tyuryumina EE, Shanturov VA, Chizhova EA, Maltsev AB, Gumerov RR. Methodological aspects of performing minimally invasive surgical interventions under control of ultrasound [Metodicheskie aspekty vypolneniya minimal'no invazivnykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv pod kontrolem ul'trasonografii]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 89 (6), 28-31. (In Russ.)

4. Akkucuk S, Aydogan A, Gokce H, Davran R, Karcioglu M. (2012). Splenic hematoma mimicking angiosa-

roma: a case report. *Case Rep Oncol Med*, 2012 183458. doi: 10.1155/2012/183458.

5. Barrak D, Ramly EP, Chouillard E, Khoury M. (2014). Chronic spontaneous idiopathic spleen hematoma presenting as a large cystic tumor: a case report with review of the literature. *J Surg Case Rep*, (6). pii: rju060. doi: 10.1093/jscr/rju060.

6. Hancock GE, Farquharson AL. (2012). Management of splenic injury. *J R Army Med Corps*, 158 (4), 288-298.

7. Hsu YP, Chen RJ, Fang JF, Lin BC. (2002). Calcified splenic hematoma presenting as a pelvic mass. *Chang Gung Medical Journal*, 25 (5), 341-344.

8. Jabbour G, Al-Hassani A, El-Menyar A, Abdelrahman H, Peralta R, Ellabib M, Al-Jogol H, Asim M, Al-Thani H. (2017). Clinical and radiological presentations and management of blunt splenic trauma: a single tertiary hospital experience. *Med Sci Monit*, 23, 3383-3392.

9. McCarthy CJ, O'Brien GC, Kennedy J, Broe PJ. (2011). Splenic mass with remote trauma history: a management dilemma. *Ir J Med Sci*, 180 (2), 553-555. doi: 10.1007/s11845-010-0612-1.

10. Rafailidis V, Apostolou D, Kaitartzis C, Rafailidis D. (2015). Ultrasonography of the healing process during a 3-month follow-up after a splenic injury. *Ultrasonography*, 34 (3), 226-230. doi: 10.14366/usg.14057.

11. Saurabh G, Kumar S, Gupta A, Mishra B, Sagar S, Singhal M, Khan RN, Misra MC. (2011). Splenic trauma – our experience at a level I Trauma Center. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 17 (3), 238-242.

12. Tseng CW, Chen CC, Chiang JH, Chang FY, Lin HC, Lee SD. (2008). Percutaneous drainage of large subcapsular hematoma of the spleen complicating acute pancreatitis. *J Chin Med Assoc*, 71 (2), 92-95. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70081-9.

13. Van der Vlies CH, van Delden OM, Punt BJ, Ponsen KJ, Reekers JA, Goslings JC. (2010). Literature review of the role of ultrasound, computed tomography, and transcatheter arterial embolization for the treatment of traumatic splenic injuries. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33 (6), 1079-1087. doi: 10.1007/s00270-010-9943-6.

14. Unal E, Onur MR, Akpınar E, Ahmadov J, Karcaaltincaba M, Ozmen MN, Akata D. (2016). Imaging findings of splenic emergencies: a pictorial review. *Insights Imaging*, 7 (2), 215-222. doi: 10.1007/s13244-016-0467-8.

Сведения об авторах

Тюрюмина Елена Эдуардовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории лучевой диагностики научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: helena5552005@yandex.ru)

Чижова Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории лучевой диагностики научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1)

Information about the authors

Elena E. Tyuryumina – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Radiology of the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: helena5552005@yandex.ru)

Elena A. Chizhova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Radiology of the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1)

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.20

УДК 614.253.4:303.425.6:331.538.2

Гайдаров Г.М., Алексеева Н.Ю., Макаров С.В., Маевская И.В.

Социологическое исследование приверженности студентов-медиков к трудоустройству по полученной в ВУЗе специальности

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Резюме

Обоснование. Значительное число студентов-медиков отказываются от работы по полученной в медицинском ВУЗе специальности после его завершения или в течение первых лет профессиональной деятельности.

Цель исследования: провести социологическое исследование приверженности студентов медицинского ВУЗа к трудоустройству по полученной в ВУЗе специальности, а также факторов его мотивации.

Методы исследования. Проводился социологический опрос студентов выпускных курсов ИГМУ с использованием специально разработанных анкет.

Результаты. Выявлено, что более 5 % студентов не планируют работу по полученной специальности после окончания медицинского ВУЗа. Лишь каждый четвертый респондент после окончания ВУЗа собирается вернуться на место постоянного проживания, один из четырех не намерен возвращаться, а половина респондентов ещё не определились с выбором дальнейшего места работы и проживания. Работа со старшекурсниками по поводу привлечения их на территории исходного проживания организована со стороны администрации муниципальных образований и медицинских организаций слабо. Между тем, требования выпускников, предъявляемые к потенциальному работодателю в части уровня заработной платы и создания условий для проживания и профессиональной деятельности, не являются завышенными.

Выводы. Работа с выпускниками и выполнение конкретных шагов по реализации их требований является самым логичным вариантом совместной деятельности медицинских ВУЗов, органов управления здравоохранением, администрации медицинских организаций и органов местного самоуправления по созданию благоприятных условий в целях привлечения и закрепления молодых специалистов в выбранной ими сфере деятельности.

Ключевые слова: студенты, врачи, социологическое исследование, трудоустройство

Для цитирования: Гайдаров Г.М., Алексеева Н.Ю., Макаров С.В., Маевская И.В. Социологическое исследование приверженности студентов-медиков к трудоустройству по полученной в ВУЗе специальности. *Acta biomedica scientifica*, 2018, 3 (6), 137-143, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.20.

Sociological Research of the Adherence of Medical Students to Employment by Specialty Received at a University

Gaidarov G.M., Alekseeva N.Yu., Makarov S.V., Maevskaya I.V.

*Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)*

Abstract

Background. A significant number of medical students refuse to work on a specialty obtained in medical universities after its completion or during the first years of professional activity.

Purpose of the study: to conduct a sociological study of the adherence of students of a medical university to employment in a specialty received at a university, as well as factors of its motivation.

Methods. A sociological survey of graduate students of ISMU was conducted using specially designed questionnaires.

Results. It was revealed that more than 5 % of students do not plan to work on the received specialty after graduating from a medical university. Only every fourth respondent after graduation is going to return to his place of permanent residence, one of four intends not to return, and half have not yet decided on the choice of a further place of work and residence. Work with undergraduates about bringing them to the territory of the initial residence is organized by the administration of municipal entities and medical organizations poorly. Meanwhile, the requirements of graduates presented to a potential employer in terms of the level of wages and the creation of conditions for residence and professional activity are not overstated.

Conclusion. Working with graduates and taking specific steps to implement their requirements is the most logical option for joint activities of medical universities, health authorities, administrations of medical organizations and local self-government bodies to create favorable conditions for securing young professionals in their chosen field of activity.

Key words: students, physicians, sociological research, employment

For citation: Gaidarov G.M., Alekseeva N.Yu., Makarov S.V., Maevskaya I.V. Sociological research of the adherence of medical students to employment by specialty received at a university. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 137-143, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.20.

В настоящее время одним из перспективных направлений решения кадровых проблем здравоохранения является усиление приверженности студентов медицинских ВУЗов и молодых специалистов к трудоустройству по полученной в ВУЗе специальности после его окончания. По данным различных авторов, от 10 до 30 % студентов-медиков отказываются от работы по специальности, полученной в медицинском ВУЗе, после его завершения или в течение первых лет профессиональной деятельности. Эти негативные явления не только влекут за собой большой экономический ущерб, но и сокращают потенциальные резервы к восполнению кадрового дефицита отрасли здравоохранения [1].

Между тем, решение данной проблемы должно быть комплексным и опираться на научный анализ её причин. Очевидно, что профессия врача предъявляет объективно высокие требования к своим представителям. Более того, отечественная система здравоохранения большую часть времени своего существования развивалась в условиях недофинансирования, что не могло не отражаться на условиях оплаты труда медицинских работников и их социальном статусе. Однако не только трудности профессии являются основной причиной того, что её часто покидают люди, потратившие значительное время на её получение. Большое влияние оказывает мировоззрение обучающихся, их видение сложившихся в отрасли проблем, которое, к сожалению, вплоть до обретения самостоятельного профессионального опыта осуществляется через призму молодёжных стереотипов. Эти стереотипы в последние годы получают широкое распространение благодаря, с одной стороны, широкому распространению телекоммуникационных технологий (Интернет, социальные сети), с другой – фактически утраченной к настоящему времени функции государства по целенаправленному формированию общественно-полезных взглядов и идеалов. Слабая информированность о своих правах и возможностях дальнейшего развития также выступает в роли фактора, снижающего мотивацию к учебному процессу.

Наконец, очень важно, какие условия ждут выпускников на территориях, куда они вернутся после завершения обучения в медицинском ВУЗе или направятся для реализации профессиональной деятельности. Законодательство предписывает органам местного самоуправления реализацию полномочий по созданию благоприятных условий в целях привлечения медицинских работников для работы в медицинских организациях (ст. 17 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», Федеральный закон от 6.10.2003 г. № 131-ФЗ «Об общих принципах организации местного самоуправления в РФ»).

Фактически единственным методом, помогающим разобраться в совокупности мотивационных факторов, обуславливающих приверженность студен-

тов к выбранной профессии, является социологический [2]. Анонимное анкетирование, проведённое с соблюдением соответствующих требований, способно предоставить ценную информацию, помогающую медицинским ВУЗам избежать ошибок в ходе реализации образовательного процесса, обеспечивая подготовку специалистов с высоким уровнем приверженности к трудоустройству по выбранной профессии [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Учитывая актуальность вышеуказанных проблем, нами было проведено исследование, целью которого стала социологическая оценка приверженности студентов старших курсов медицинского ВУЗа к трудоустройству по полученной в ВУЗе специальности, а также определение ведущих факторов, обуславливающих мотивацию студентов к данному процессу. В ходе исследования также изучались факторы, влияющие на выбор студентами будущего места работы. Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (ИГМУ). Для проведения социологического опроса в форме анкетирования была подготовлена специальная анонимная анкета, содержащая 18 вопросов, которая была полностью разработана нами исходя из цели исследования. Начало анкеты содержало вопросы, позволяющие получить информацию о респонденте, остальные вопросы были посвящены изучению мнения студентов о проблемах получения ими высшего медицинского образования и их дальнейших планах на трудоустройство. Опрос проводился в мае 2018 г. среди студентов выпускных (шестых) курсов лечебного и педиатрического факультетов ИГМУ. Данные факультеты были выбраны в силу того, что именно на них осуществляется подготовка врачей наиболее востребованных врачебных специальностей. Для усиления эффекта анонимности проводимого опроса он проводился в лекционных аудиториях после завершения лекций, где курсы должны были присутствовать в полном составе.

Исследованию предшествовала оценка достаточного числа респондентов. Его расчёт производился по общепризнанной методике для относительных величин при использовании бесповторной выборки [4]. Определённое на основе использования данной методики минимальное число респондентов – 181 человек, или 54,5 % от общего количества обучающихся на выпускных курсах данных факультетов (на 1.01.2018 г. – 332 студента). На лечебном факультете после проведения анкетирования было получено 194 корректно заполненных анкеты, на педиатрическом – 91 анкета, таким образом, общее количество респондентов составило 285, что существенно превысило указанное выше их минимальное количество, что делает использованную выборку репрезентативной, а полученные в ходе исследования результаты – статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди опрошенных 13,3 % составили юноши, 86,7 % – девушки, что в целом отражает структуру обучающихся, сложившуюся в медицинских ВУЗах. Средний возраст респондентов составил 24,9 года, минимальный возраст опрошенных – 21 год, максимальный – 29 лет.

Практически половина опрошенных студентов (49,5 %) прибыли для обучения в ИГМУ из других территорий Иркутской области. 4 из 10 студентов (39,6 %) до поступления в ИГМУ постоянно проживали на территории других субъектов РФ. Жителями г. Иркутска являлись лишь 10,9 % опрошенных студентов. При этом практически 2/3 респондентов (62,8 %) до поступления в ИГМУ проживали в городской местности; остальные, соответственно, в сельской местности (37,2 % опрошенных).

На наличие льготных условий при поступлении в медицинский ВУЗ указали 9,5 % студентов, большинство опрошенных (90,5 %) поступили в ИГМУ на общих основаниях. Бесплатное обучение в ИГМУ проходят 93,3 % опрошенных старшекурсников, из них 50,5 % обучаются в ИГМУ на бюджетной основе, 42,8 % респондентов поступили по целевому направлению от медицинских организаций различных территорий Иркутской области и других субъектов РФ, в основном соседних с ней (Республика Тыва, Республика Бурятия, Красноярский край). Эти данные свидетельствуют о высокой востребованности врачебных кадров медицинскими организациями Сибирского федерального округа. Доля студентов, обучающихся на коммерческой основе, составила 6,7 % от общего числа опрошенных.

Предположительный средний балл по окончании ВУЗа, согласно проведённому анкетированию, составил 4,3 балла, при этом большинство студентов (64,6 %) имеют балл, близкий к 4. На средний балл, близкий к 5, указали 34,4 % опрошенных, при этом необходимо отметить, что в составе данной группы респондентов существенно преобладали девушки (82,5 %). Обучаются отличники преимущественно на бюджетной основе (91,9 %), остальные 8,1 % – на целевой.

При ответе на вопрос о приоритетности мотивов выбора медицинского ВУЗа на момент поступления студентам нужно было не только выбрать, но и ран-

жировать предложенные варианты ответов, присвоив им номера в порядке значимости (1 – самый важный; 2 – менее важный и т. д.). Всего на выбор было предложено 15 возможных вариантов мотивации, кроме того, респонденты также могли указать свои варианты мотивов выбора будущей профессии.

Несмотря на то, что при ответе на данный вопрос могло быть указано любое число вариантов, подавляющая часть респондентов указали в анкетах лишь 2–3 доминирующих мотива получения высшего медицинского образования. Из общего числа респондентов лишь каждый третий (35,1 %), наряду с главными мотивирующими факторами выбора ВУЗа (самым важным и менее важным), указали в анкетах иные факторы третьего и далее порядка.

В результате была получена следующая структура ответов, представленная на рисунке 1.

В качестве самого важного фактора при выборе ВУЗа более половины опрошенных студентов (52,6 %) указали «желание стать врачом», следовательно, они выбрали университет в соответствии со своим призванием. В качестве второго по значимости фактора мотивации на данный мотив указали 27,3 % респондентов, в качестве третьего – ещё 15,2 %. Двое из опрошенных студентов (0,7 %) отвели данному мотиву четвёртое место. Таким образом, данный мотивационный фактор, по сути соответствующий призванию, выступил в роли одного из мотивов поступления в медицинский ВУЗ более чем у 95 % опрошенных.

Далее, на втором месте в качестве основного мотива для выбора медицинского ВУЗа в 16,5 % случаев в ответах студентов фигурирует востребованность профессии на рынке труда в будущем и возможность трудоустройства без трудностей. Однако уже практически каждый четвёртый опрошенный студент (23,6 %) указал данный вариант в качестве второго по значимости.

Третье место в качестве ведущего фактора мотивации досталось совету родителей (8,4 % респондентов). Однако данный фактор в целом имеет весьма значимые позиции (12,1 % в качестве второго и 6,7 % – в качестве третьего по значимости фактора мотивации).

На четвёртом месте в роли основного фактора для выбора ВУЗа респонденты указали на престижность

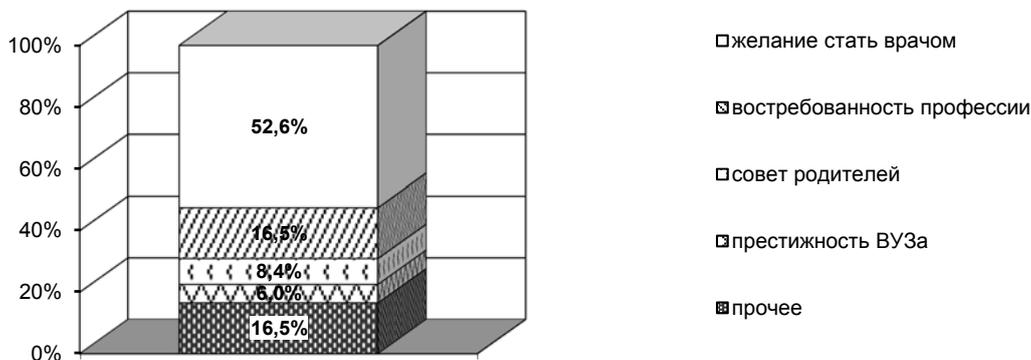


Рис. 1. Основные мотивы, в соответствии с которыми респондентами было выбрано обучение в медицинском ВУЗе на момент поступления (в % к итогу).

Fig. 1. The main reasons, according to which respondents chose to study at a medical university, at the time of admission (in % to the total).

ВУЗа (6,0 %). Ещё 3,9 % опрошенных назвали данный фактор в качестве второго по значимости, и никто из респондентов – в качестве третьего.

Далее, в порядке убывания удельного веса респондентов, в роли ведущего фактора мотивации для выбора ВУЗа следовали: наличие бюджетных мест (4,9 % и ещё 7,4 % – в качестве второго по значимости); возможность достигнуть материального благополучия (всего 3,9 %, однако данный фактор обладал мощным скрытым потенциалом: у 8,8 % опрошенных он оказался на втором месте, у 22,8 % – на третьем); мнение близких людей (2,8 % и ещё у 1,4 % респондентов – как второй по значимости фактор); приемлемое для поступления количество баллов Единого государственного экзамена (ЕГЭ) (2,1 % и ещё 1,8 % – как второй по значимости фактор); наличие общежития (1,4 %); организация учебного и внеучебного процессов и удобство расположения ВУЗа (по 0,7 %). Оставшиеся четыре предложенные на выбор мотива выбора ВУЗа (требование («давление») со стороны родителей; желание быть похожим (не хуже) родителей; доступная стоимость обучения; невысокий уровень сложности обучения) в качестве основного фактора мотивации не выбрал никто, однако были респонденты, указавшие по одной из этих причин в качестве как минимум третьей по значимости. Не было и вариантов ответов, предложенных студентами, которые бы не укладывались в один из предложенных нами, в связи с чем анкеты четырёх респондентов, где ими была внесена информация в графу «прочее», были учтены нами как содержащие исключительно предложенные нами варианты ответов.

Как и в предыдущем вопросе анкеты, касающемся мотивов выбора ВУЗа, для анализа мотивов выбора факультета студентам было предложено выбрать и ранжировать представленные в качестве вариантов ответа мотивы в порядке значимости. Предложенные на выбор мотивы выбора конкретной специальности отчасти совпадали с мотивами из предыдущего вопроса, однако их число было меньшим – 14 вместо 16, включая возможность указать свой вариант ответа. На рисунке 2 представлена структура ответов респондентов, указавших наиболее значимый для них мотив при выборе факультета, на который они в своё время поступили. Как и при ответе на предыдущий

вопрос анкеты, большинство опрошенных (76,1 %) указали только 2 основных мотивирующих фактора.

Чаще всего основным мотивом при выборе факультета студенты руководствовались призыванием реализовать себя в конкретной специальности (29,8 % опрошенных студентов). К этому удельному весу добавляются те респонденты, кто назвал данный мотив вторым (15,8 %) или третьим (5,3 %) по значимости. Однако для 20,7 % студентов наиболее важным мотивирующим фактором при выборе факультета стала возможность поступления именно на данный факультет (достаточное количество баллов ЕГЭ для поступления именно на данный факультет и пр.). Ещё 10,5 % респондентов также указали на наличие данного мотива, однако он не был для них превалярующим.

В качестве первоочередной причины выбора факультета было указано «наличие бюджетных мест именно на данном факультете» – в 15,8 % случаев от общего числа опрошенных студентов (плюс ещё 5,6 % в виде менее важных факторов мотивации). Следовательно, несмотря на выбор конкретной специальности, студентами часто учитывалась возможность бесплатного обучения на определённом факультете и наличие для этого достаточного количества баллов по результатам ЕГЭ.

Такой фактор, как возможность достигнуть материального благополучия, стал доминирующим в ответах 14,4 % респондентов. Однако, как и при ответе на предыдущий вопрос, многие студенты уделяют внимание данному фактору, помещая его в своих ответах на второе (16,5 %) и третье (12,6 %) по значимости места.

Востребованность на рынке в конкретных специалистах стала определяющим мотивом выбора специальности для 9,5 % опрошенных студентов ИГМУ при выборе факультета и вторым по степени важности – ещё для 12,3 % опрошенных.

На прочие мотивы выбора будущей специальности указали в сумме не более 10 % респондентов, в т. ч.: доступная стоимость обучения именно на данном факультете была выбрана в 4,2 % случаев (и ещё 1,4 % – как второй по значимости мотив); совет родителей – в 2,8 %; желание быть похожим на родителей-врачей либо превзойти их – в 1,8 %; мне-

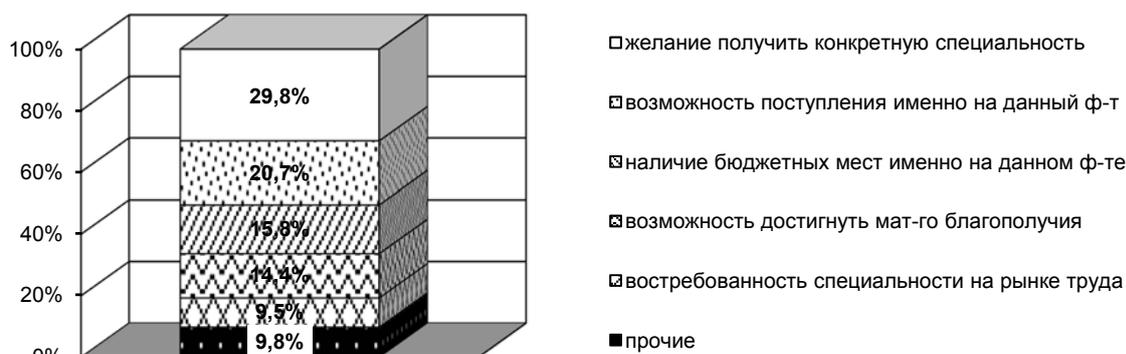


Рис. 2. Основные мотивы, в соответствии с которыми респондентами было выбрано обучение на конкретном факультете (в % к итогу).

Fig. 2. The main motives, according to which respondents chose to study at a particular faculty (in % to the total).

ние близких людей – в 1,1 % случаев. Четыре ответа (требование («давление») со стороны родителей поступить именно на данный факультет; престижность факультета; организация учебного и внеучебного процесса на данном факультете; невысокий уровень сложности обучения на данном факультете) в качестве основного фактора мотивации не выбрали ни один из опрошенных старшекурсников.

Одним из ключевых вопросов проведённого нами тестирования являлось выявление приверженности студентов выпускных курсов к выбранной специальности после окончания медицинского ВУЗа. Результаты опроса свидетельствуют о том, что 94,7 % респондентов связывают свою дальнейшую профессиональную жизнь с медициной (рис. 3). Остальные 5,3 % респондентов в силу сложившихся обстоятельств не планируют работу по полученной специальности после окончания медицинского ВУЗа вообще, хотя, конечно, несмотря на анонимность проведённого анкетирования, данный показатель в реальности может быть выше.

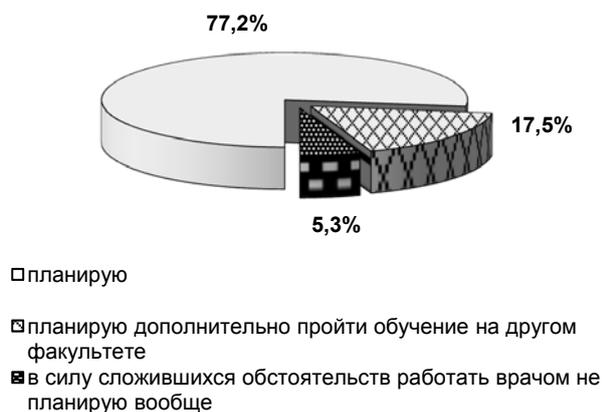


Рис. 3. Структура ответов респондентов на вопрос «Планируете ли Вы работать врачом по выбранной Вами специальности после окончания медицинского ВУЗа?» (в % к итогу).

Fig. 3. Respondents' answers to the question: "Do you plan to work as a doctor in your chosen specialty after graduation from medical university?" (in % to the total).

В качестве причин наличия иных жизненных планов, не связанных с получаемой в медицинском ВУЗе профессией, студенты данной группы указали примерно в равной степени разочарование в выбранной профессии и низкую престижность профессии (2,5 % и 2,8 % респондентов соответственно).

Как показывают результаты проведённого исследования, выбирая место работы, 27,7 % опрошенных будущих врачей указали в качестве наиболее важного фактора «возможность быстрого карьерного роста». Две группы респондентов (16,5 % и 13,7 %) в качестве приоритетного фактора выбрали «хорошую моральную атмосферу в коллективе» и «высокий профессионализм сотрудников коллектива (возможность перенимать опыт)». Полученная структура ответов свидетельствует о заинтересованности опрошенных студентов ИГМУ в активном профессиональном раз-

витии и стабильности. Удобный график работы также принимается во внимание 27,4 % опрошенными студентами при выборе места работы, при этом 11,9 % студентов позиционируют данный фактор как ведущий.

Возможность включения в различные программы с дополнительным финансовым обеспечением («Земский врач» и т. д.) в качестве мотивационного фактора разной степени важности выбрали 29,4 % респондентов, что свидетельствует о высокой потребности молодых специалистов в материальной поддержке со стороны государства, особенно в начале их профессиональной деятельности.

Из категории студентов выпускных курсов ИГМУ, намеренных в дальнейшем работать по получаемой специальности и не являвшихся до поступления жителями г. Иркутска, только чуть более четверти респондентов (28,1 %) намерены вернуться на место постоянного проживания после окончания ВУЗа. Практически четверть опрошенных студентов (23,2 %) не собираются возвращаться для работы по получаемой специальности на прежнее место постоянного проживания. Большинство студентов (48,7 %) с выбором дальнейшего места работы и проживания пока не определились. Это свидетельствует о том, что мотивационные факторы, влияющие на выбор места работы, у будущих врачей сформированы слабо, особенно у респондентов, прибывших на обучение не из г. Иркутска.

Как было показано выше, немаловажной для сохранения приверженности молодых специалистов-выпускников медицинского ВУЗа к выбранному ими направлению профессиональной деятельности является материальная сторона вопроса – уровень их заработной платы (рис. 4). Для удобства восприятия удельный вес ответов респондентов об её минимальном уровне на ближайший после выпуска период времени на диаграмме не ранжирован. Как следует из данной диаграммы, распределение ответов примерно соответствует нормальному (Гауссовому) распределению с максимумом в районе 25–30 тыс. руб., а величину в диапазоне от 20 до 35 тыс. руб. выбирают больше половины (57,6 %) опрошенных. Практически каждый шестой респондент (17,8 % от общего числа опрошенных) нацелен на получение заработной платы уже в ближайшее время после завершения обучения в размере не менее 40 тыс. руб. При этом вероятность получения заработной платы по специальности не более 15 тыс. руб. не исключают 4,2 % опрошенных нами студентов-медиков.

Одним из важных аспектов, определяющих выбор места работы и жизненные планы студентов-выпускников медицинского ВУЗа, связанные с профессиональной деятельностью, является наличие и активность работы, проводимой среди будущих врачей с целью привлечения их после окончания ВУЗа для работы в конкретные медицинские организации.

На вопрос «Проводилась с Вами работа в части Вашего трудоустройства после окончания ВУЗа?» большинство студентов (83,5 % опрошенных) дали положительный ответ. Остальные студенты (16,6 % респондентов) указали на отсутствие какой-либо работы с ними в части дальнейшего трудоустройства.

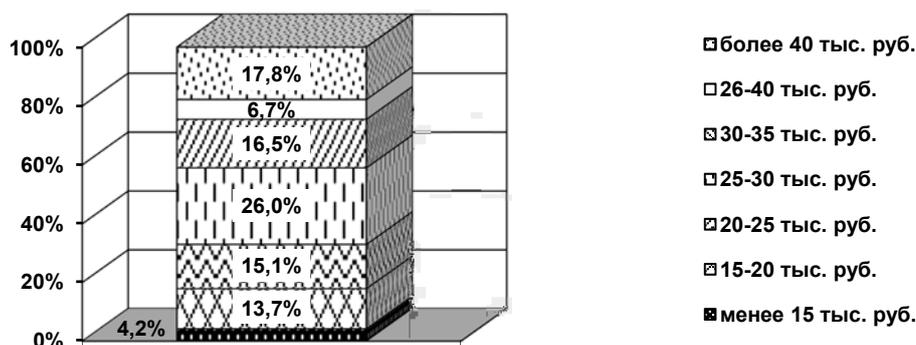


Рис. 4. Структура ответов на вопрос «В случае работы по полученной в медицинском ВУЗе специальности, на какой минимальный уровень ежемесячной зарплаты Вы рассчитываете в ближайшее время после окончания обучения (в расчёте на ставку)?».

Fig. 4. Answers to the question: «In the case of work on the specialty, what is the minimum level of the monthly salary you expect in the nearest future after graduation?».

При выборе ответа на вопрос о форме проводившейся работы большая часть студентов (91,2 %) указала только на Ярмарки вакансий, ежегодно в апреле-мае проводимые для студентов выпускных курсов ИГМУ. Некоторые студенты (4,6 % респондентов) по собственной инициативе с целью выбора места работы в будущем встречались с администрацией выбранных ими медицинских организаций. Причём 75,9 % из них составили студенты, обучающиеся по целевому направлению. Только 4,2 % опрошенных студентов указали на факт наличия индивидуальной работы с ними со стороны руководства медицинских организаций. Такой индивидуальный подход администрации учреждений здравоохранения, зачастую (в 80 %) реализовывался только в отношении студентов с высоким уровнем подготовки (средний балл, близкий к 5,0).

Как следует из опроса студентов ИГМУ шестых курсов, работа, проводимая администрацией муниципальных образований Иркутской области с целью привлечения молодых врачей для работы в медицинские организации, расположенные на их территории, отсутствовала вообще. Абсолютно все респонденты выразили неготовность и/или нежелание сразу после окончания ВУЗа работать участковым врачом-терапевтом или участковым врачом-педиатром в первичном звене здравоохранения.

Таким образом, результаты социологического опроса, проведённого среди студентов выпускных курсов ИГМУ, свидетельствуют о следующем. При том, что почти девять из десяти опрошенных студентов прибыли на обучение в ИГМУ из других территорий, лишь каждый четвёртый респондент собирается для трудоустройства вернуться на место постоянного проживания после окончания ВУЗа, половина ещё не определилась с выбором дальнейшего места работы и проживания, а ещё один из четырёх твёрдо намерен не возвращаться для работы по получаемой специальности на место своего постоянного проживания. Слабо организована работа со старшекурсниками по поводу привлечения их на исходные территории со стороны администрации муниципальных образований и медицинских организаций. Работа по привлечению выпускников других территорий в

сельские и отдалённые районы области фактически отсутствует. Между тем, требования выпускников, предъявляемые к потенциальному работодателю в части уровня заработной платы и создания условий для профессиональной деятельности и проживания, вполне обоснованы и не являются завышенными. В данной ситуации работа с выпускниками и выполнение конкретных шагов по реализации их требований является самым логичным вариантом совместной деятельности медицинских ВУЗов, органов управления здравоохранением, администрации медицинских организаций и органов местного самоуправления по созданию благоприятных условий в целях привлечения медицинских работников для работы в медицинских организациях, как это предписывает действующее в сфере здравоохранения законодательство, и закрепления молодых специалистов в выбранной ими сфере деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Навроцкий Б.А., Седова Н.Н. К вопросу о комплементарности научных публикаций (по страницам социологических журналов) // Социология медицины. – 2014. – № 2. – С. 13–17.
2. Седова Н.Н. Проблематика, методология и практический смысл инициативных исследований в отечественной социологии медицины // Социология медицины. – 2012. – № 2 (21). – С. 15–17.
3. Татарников М.А. Зачем нужна стандартизованная методика социологического опроса в здравоохранении? // Социология медицины. – 2013. – № 2 (23). – С. 11–22.
4. Шейман И.М., Сажина С.В. Кадровая политика в здравоохранении: как преодолеть дефицит кадров // Мир России. – 2018. – Т. 27, № 3. – С. 130–153. doi: 10.17323/1811-038X-2018-27-3-130-153.

REFERENCES

1. Navrotskiy BA, Sedova NN. (2014). On the issue of complementarity of research publications (according to sociological journals publications) [K voprosu o komplementarnosti nauchnykh publikatsiy (po stranitsam sotsiologicheskikh zhurnalov)]. *Sotsiologiya meditsiny*, (2), 13-17. (In Russ.)

2. Sedova NN. (2012). The problems, methodology and practical sense of initiative studies in national sociology of medicine [Problematika, metodologiya i prakticheskiy smysl initsiativnykh issledovaniy v otechestvennoy sotsiologii meditsiny]. *Sotsiologiya meditsiny*, 2 (21), 15-17. (In Russ.)
3. Tatarnikov MA. (2013). Why the standardized technique of sociological survey is needed in public health? [Zachem nuzhna standartizovannaya metodika sotsiologicheskogo oprosa v zdravookhraneni?]. *Sotsiologiya meditsiny*, 2 (23), 11-22. (In Russ.)
4. Sheiman IM, Sazhina SV. (2018). Human resource policies in the system of health provision: overcoming the shortage of physicians [Kadrovaya politika v zdravookhraneni: kak preodolet' defitsit kadrov]. *Mir Rossii*, 3 (27), 130-153. doi: 10.17323/1811-038X-2018-27-3-130-153. (In Russ.)

Сведения об авторах

Гайдаров Гайдар Мамедович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 20-10-82; e-mail: irkafoz@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0003-1090-9480>

Алексеева Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 20-10-82; e-mail: nata610@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0001-5226-9325>

Макаров Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 20-10-82; e-mail: orgnursing@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-8364-5223>

Маевская Ирина Викторовна – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 20-10-82; e-mail: i.w.m@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0002-1812-8825>

Information about the authors

Gaidar M. Gaidarov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1 ; tel. (3952) 20-10-82; e-mail: irkafoz@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0003-1090-9480>

Natalya Yu. Alekseeva – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1 ; tel. (3952) 20-10-82; e-mail: nata610@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0001-5226-9325>

Sergey V. Makarov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1 ; tel. (3952) 20-10-82; e-mail: orgnursing@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0001-8364-5223>

Irina V. Maevskaya – Teaching Assistant at the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1 ; tel. (3952) 20-10-82; e-mail: i.w.m@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0002-1812-8825>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCH

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.21

УДК 616.231-089.89-092.9

Иноземцев Е.О.^{1,2}, Курганский И.С.¹, Лепехова С.А.³, Гольдберг О.А.¹, Григорьев Е.Г.^{1,4}

Способ формирования трахео-трахеального анастомоза непрерывным однорядным швом в эксперименте

¹ ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница»
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН
(664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 134, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Резюме

Обоснование. Работа посвящена новому шву при формировании трахео-трахеального анастомоза. Несмотря на совершенствование хирургической техники, количество послеоперационных осложнений (несостоятельность и стеноз анастомоза) при хирургических вмешательствах на трахее остаётся высоким, летальность достигает 18,2 %. Нет единой точки зрения на выбор способа формирования анастомоза, в частности на включение в шов слизистой оболочки. Предложено несколько вариантов формирования трахео-трахеального анастомоза, однако большое количество осложнений свидетельствует о недостатках применяемых методик. Цель исследования: разработка непрерывного однорядного шва для формирования трахео-трахеального анастомоза при укорочении трахеи.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» с использованием крыс линии Wistar и одобрено этическим комитетом.

Результаты. Разработана методика формирования трахео-трахеального анастомоза с использованием оригинального непрерывного однорядного шва при укорочении трахеи. Поэтапно представлена последовательность операции от доступа к шейному отделу трахеи до формирования анастомоза.

Заключение. Обсуждаемый вариант шва при формировании трахео-трахеального анастомоза позволяет точно сопоставить и надёжно стабилизировать сшиваемые концы трахеи.

Ключевые слова: резекция трахеи, трахео-трахеальный анастомоз

Для цитирования: Иноземцев Е.О., Курганский И.С., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Григорьев Е.Г. Способ формирования трахео-трахеального анастомоза непрерывным однорядным швом в эксперименте. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 144-149, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.21.

Method of Formation of Tracheo-Tracheal Anastomosis with a Continuous Single-Row Suture in the Experiment

Inozemtsev E.O.^{1,2}, Kurganskiy I.S.¹, Lepekhova S.A.³, Goldberg O.A.¹, Grigoriev E.G.^{1,4}

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk Regional Clinical Hospital
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

³ Irkutsk Scientific Center SB RAS
(ul. Lermontova 134, Irkutsk 664033, Russian Federation)

⁴ Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Abstract

The work is devoted to a new suture in the formation of tracheo-tracheal anastomosis. Despite the improvement of surgical technique in tracheal interventions, the number of postoperative complications (insufficiency and stenosis of anastomosis) remains high, with postoperative lethality reaching 18.2 %. The main problem is the lack of a unified point of view on the choice of the method of anastomosis, in particular, inclusion in the mucosal suture. Several variants of tracheo-tracheal anastomosis are suggested, but a large number of complications testify to the shortcomings of the methods used.

The aim of this work is to optimize the imposition of a continuous single-row suture for the formation of tracheo-tracheal anastomosis with a shortening of the trachea.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of the scientific department of experimental surgery with the vivarium of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology using Wistar rats, and approved by the ethical committee.

Results. A technique for the formation of tracheo-tracheal anastomosis with the use of an original continuous single-row suture with a shortening of the trachea was developed. Step by step a sequence of operations from access to the cervical trachea to the formation of an anastomosis.

Conclusion. The discussed version of the seam in the formation of tracheo-tracheal anastomosis makes it possible to accurately compare and reliably stabilize the sewn ends of the trachea.

Key words: tracheal resection, tracheo-tracheal anastomosis

For citation: Inozemtsev E.O., Kurganskiy I.S., Lepekhova S.A., Goldberg O.A., Grigoriev E.G. Method of formation of tracheo-tracheal anastomosis with a continuous single-row suture in the experiment. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 144-149, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.21.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на совершенствование хирургической техники, частота осложнений после циркулярной резекции трахеи остаётся высокой. Несостоятельность анастомоза возникает в 3,6–26,3% и сопровождается флегмоной шеи, медиастинитом, эмпиемой плевры с летальностью до 18,2% [6, 7, 8]. Основной проблемой при формировании трахео-трахеального анастомоза является укорочение трахеи, что затрудняет стабилизацию и точное сопоставление сшиваемых сегментов органа. Натяжение тканей в области шва приводит к повреждению гиалинового хряща с развитием хондрита с последующим замещением дефекта соединительной тканью [1].

Предложено несколько способов формирования трахео-трахеального анастомоза. Классическими считаются узловой либо непрерывный однорядный швы через все слои стенки трахеи. Однако большое количество осложнений свидетельствует о недостатках используемых методик [2, 3, 5, 12, 13].

Разные варианты формирования анастомоза исследуются в экспериментах, в которых используются крысы. Реакция тканей трахеи на антигенное и механическое воздействие у этих животных оказалась наиболее приближенной к таковой у человека. В классических и современных руководствах по экспериментальной хирургии проблемам операций на трахее уделено не много внимания. При выполнении хирургического вмешательства авторы ограничиваются общими формулировками и не обсуждают детали операции. Нам не удалось найти подробного описания резекции трахеи у крыс [4, 9, 10, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка непрерывного однорядного шва для формирования трахео-трахеального анастомоза при укорочении трахеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». Животных содержали в условиях вивария на рационе питания, соответствующем нормативам ГОСТ «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ», со свободным доступом к воде и пище с соблюдением стандартных операционных процедур). В эксперимент включали крыс-самцов ($n = 24$) в возрасте 6–10 месяцев весом 250–300 г. Опыты выполнялись

в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждёнными Приказами МЗ СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также основывались на положениях Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г. с дополнениями от 1975, 1983 и 1989 гг. Все оперативные вмешательства проводились в асептических условиях, под общим обезболиванием (одобрено Комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ, протокол заседания № 1 от 29.02.2016 г.).

Операция включает несколько этапов: доступ к шейному отделу трахеи; мобилизация трахеи; выполнение резекции; формирование анастомоза; ушивание операционной раны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оперативное вмешательство выполняется под внутрибрюшной анестезией смесью кетамин-дроперидол-атропин. Под наркозом животное помещается на столик Сеченова с обязательной фиксацией головы в положении максимального разгибания. После обработки операционного поля раствором антисептика выполняется доступ путём выкраивания треугольного мягкотканого лоскута. Разрез начинают от одной подмышечной впадины по направлению к другой до срединной линии шеи и в сторону подбородка (также до срединной линии шеи). После этого лоскут отводится в сторону. Мягкие ткани рассекают послойно, слюнные железы смещают в стороны. Разводят мышцы по срединной линии шеи и берут их на держалки. Обнажается и мобилизуется шейный отдел трахеи (рис. 1), для этого изогнутым крючком отслаивают трахею от пищевода и в сформированный канал помещают резиновую полосу зелёного цвета шириной 1 см, которая защищает пищевод от случайных повреждений и облегчает манипуляции с трахеей (рис. 2). Следующим этапом накладывают швы держалки на трахею с захватом хрящевых колец, которые после резекции будут участвовать в формировании анастомоза. При тракции держалки натягивается кольцевидная связка, и формирование анастомоза облегчается. Следующим этапом удаляются два кольца трахеи. Особенно осторожно следует пересекать заднюю стенку, так как между трахеей и пищеводом располагается сосудистое сплетение.



Рис. 1. Крыса. Этап оперативного вмешательства – доступ к шейному отделу трахеи. Грудно-подъязычные мышцы (*musculus sternohyoideus*) взяты на держалки и разведены. Видна передняя поверхность трахеи ниже щитовидной железы.

Fig. 1. Rat. The stage of surgical intervention – access to the cervical department of the trachea. The musculo-sublingual muscles (*musculus sternohyoideus*) are taken on retractors and pulled apart. The front surface of the trachea is visible below the thyroid gland.

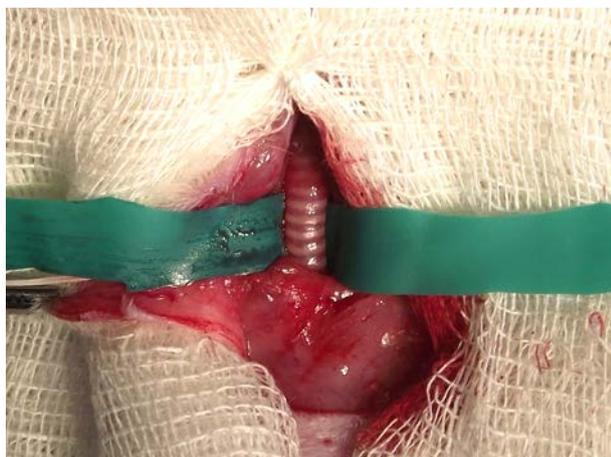


Рис. 2. Между пищеводом и трахеей проведена резиновая полоска, которая защищает пищевод от случайного повреждения.

Fig. 2. Between the esophagus and the trachea there is a rubber band that protects the esophagus from accidental damage.

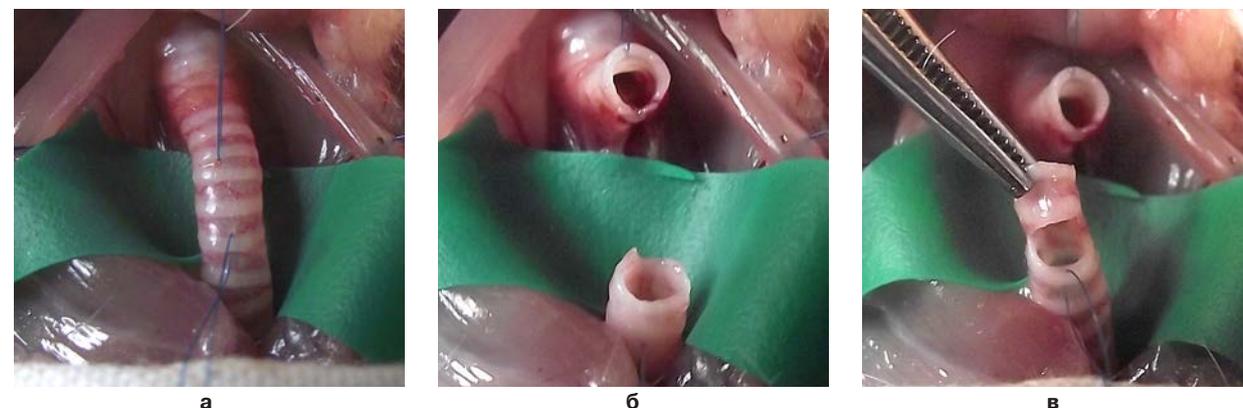


Рис. 3. Этапы резекции трахеи: **а** – на переднюю стенку по краям резекции наложены швы держалки; **б** – выполнено пересечение трахеи; **в** – резекция двух хрящевых колец.

Fig. 3. Stages of tracheal resection: **a** – traction sutures are placed on the front wall along the resection edges; **b** – trachea intersection is performed; **v** – resection of two cartilaginous rings.

После резекции трахеи приступают к основному этапу операции – формированию анастомоза. Неудовлетворительные результаты операции возникали в связи с тем, что при затягивании шва происходило наслаивание одного хрящевого кольца на другой с формированием стеноза. Кроме того, при сильном затягивании лигатуры происходило прорезывание хряща. В связи с этим мы разработали методику формирования трахео-трахеального анастомоза непрерывным однорядным швом.

Техника: первый шов накладывается на боковые стенки сопоставляемых концов трахеи, таким образом, что узел первого шва завязывается со стороны адвентиции. Далее короткий конец лигатуры берут на держалку, а длинный используют для наложения непрерывного шва по всей линии анастомоза. Иглу при формировании каждой стежки проводят со стороны слизистой оболочки, а выкол производят со стороны адвентиции. При этом ассистент подтягивает нить, а хирург сопоставляет края трахеи, не допуская смещения одного на другой. По окончании формирования анастомоза узел формируется со стороны адвентиции. Для этого используются оставшийся конец длинной лигатуры и короткая нить от первого шва. Держалки удаляют, рану ушивают послойно. По предложенной методике формирования шва получена приоритетная справка (заявка № 2017128060, приоритет от 04 августа 2017 г.).

В отличие от известного непрерывного шва, предлагаемый шов при рассмотрении в пространственном вертикальном расположении имеет форму восьмёрки, что обеспечивает стягивание анастомозируемых концов трахеи в двух плоскостях – вертикальной и горизонтальной – и, гарантируя надёжную фиксацию, препятствует смещению слоёв трахеи относительно друг друга, поскольку каждый хрящ проксимального и дистального концов трахеи оказывается зафиксирован в кольце восьмёрки. Плотное сопоставление сшиваемых хрящевых слоёв также обеспечивает герметичность анастомоза.

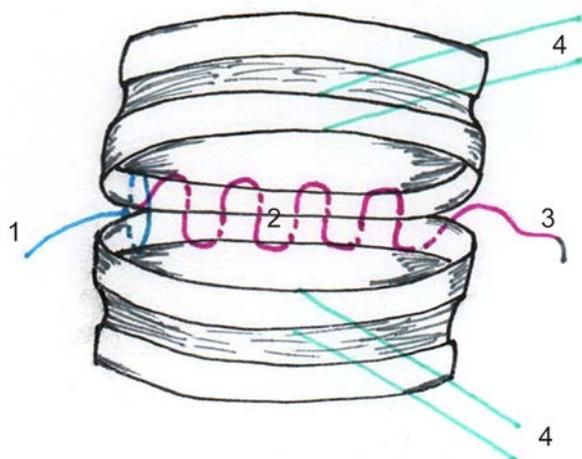


Рис. 4. Общий вид формируемого анастомоза. Ушита задняя и частично боковые стенки трахеи. 1 – короткий конец лигатуры, взятый на держалку; 2 – ушитые боковая и задняя стенки трахеи; 3 – длинный конец нити, используемый для формирования анастомоза; 4 – швы держалки по срединной линии.

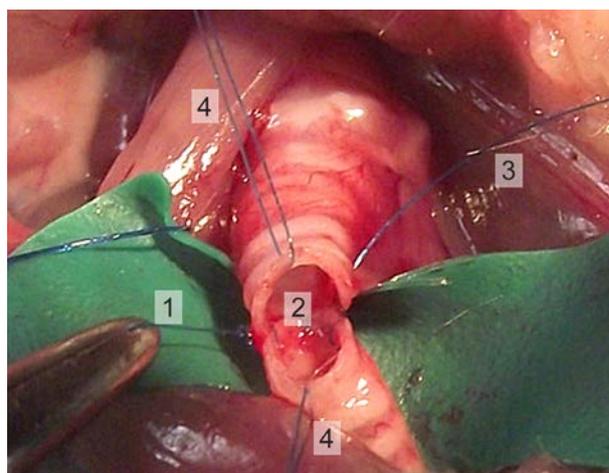


Fig. 4. General view of the formed anastomosis. The posterior and partially lateral walls of the trachea are sutured. 1 – the short end of the ligature, taken on the retractor; 2 – sutured lateral and posterior walls of the trachea; 3 – the long end of the thread used to form the anastomosis; 4 – the traction sutures on the median line.

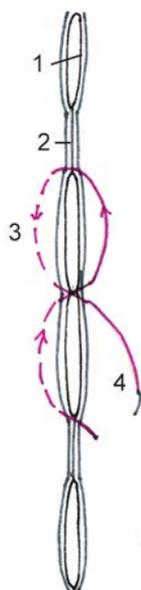


Рис. 5. Схематичное изображение предлагаемого шва на сагитальном срезе. Маршрут нити имеет форму восьмёрки, стрелка показывает направление иглы при формировании анастомоза. 1 – хрящ; 2 – кольцевидная связка; 3 – стрелка, показывающая направление вкола нити; 4 – длинный конец нити, используемый для выполнения шва. Непрерывной линией обозначена нить со стороны просвета трахеи, пунктиром вне просвета.

Fig. 5. The schematic image of the proposed suture on the sagittal cut. The route of the thread has the shape of an eight, the arrow indicates the direction of the needle during the formation of the anastomosis. 1 – cartilage; 2 – annular ligament; 3 – arrow showing the direction of thread piercing; 4 – the long end of the thread used to perform a suture. Continuous line marks the thread from the lumen of the trachea, a dotted line – outside the lumen.

В послеоперационном периоде оценивали: характер заживления ран, нарушения со стороны внешнего дыхания. Раневых осложнений не было. В первые сутки после операции у животных выслушивались трахеобронхиальные хрипы, которые исчезали к

концу вторых суток. Аппетит восстанавливался на третьи сутки.



Рис. 6. Макропрепарат на 21-е сутки эксперимента. Внешний вид анастомоза, сформированного предлагаемым швом. Стрелкой обозначена линия анастомоза.

Fig. 6. Gross specimen on the 21st day of the experiment. The appearance of the anastomosis formed by the proposed suture. The arrow indicates the line of the anastomosis.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге проведённой работы выявлено, что при формировании анастомоза вкол иглы должен всегда быть со стороны слизистой оболочки, выкол – со стороны адвентиции. Предложенная методика позволяет точно сопоставить сшиваемые концы трахеи и предупредить смещение хрящевых колец.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов М.М. Множественные и сочетанные ранения шеи, груди, живота. – М.: БИНОМ-Пресс, 2013. – 688 с.

2. Васюков М.Н. Морфологическая оценка трахеобронхиального анастомоза, сформированного наложением различных видов микрохирургического шва // Российская оториноларингология. – 2011. – № 4. – С. 38–41.

3. Иноземцев Е.О., Скворцов М.Б., Махутов В.Н., Лепехова С.А., Григорьев Е.Г. Циркулярная резекция трахеи по поводу рубцового стеноза // Acta biomedica scientifica. – 2016. – Т. 1, № 4. – С. 150–155. doi: 10.12737/23004

4. Лопухин Ю.М. Экспериментальная хирургия. – М.: Медицина, 1971. – 346 с.

5. Паршин В.Д., Волков А.А., Паршин В.В., Вишневецкая Г.А. Шов после циркулярной резекции трахеи // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2011. – № 12. – С. 4–10.

6. Соколович А.Г., Хорошилов И.А., Деринг Е.В. Несостоятельность анастомоза после циркулярной резекции трахеи и ее профилактика // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – № 3. – С. 17–20.

7. Татур А.А., Леонович С.И. Радикальное хирургическое лечение рубцовых стенозов трахеи // Московский хирургический журнал. – 2011. – № 1. – С. 8–12.

8. Хирургия рубцовых стенозов трахеи: Руководство для врачей / Под ред. Л.Н. Бисенкова. – СПб.: Логос, 2012. – 144 с.

9. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.

10. Шуркалин Б.К., Горский В.А., Фаллер А.П. Руководство по экспериментальной хирургии. – М.: Издательский холдинг атмосфера, 2010. – 176 с.

11. Bicer YO, Koybasi S, Seyhan S, Firat T, Kazaz H. (2015). Outcomes from Cyanoacrylate Use in Tracheal Anastomosis in a Rat Model. *Otolaryngol Head Neck Surg*, (5), 815-821. doi: 10.1177/0194599815601986.

12. Chakaramakkil MJ, Jim LY, Soon JL, Agasthian T. (2011). Continuous absorbable suture technique for tracheobronchial sleeve resections. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 19 (1), 44-47. doi: 10.1177/0218492310396085.

13. Kirschbaum A, Hemmerling S, Steinfeldt T, Bartsch DK, Mirow N. (2017). Initial resistance of carina anastomoses with increasing tensile stress: An ex vivo model comparing different suture techniques. *Eur Surg Res*, 58 (1-2), 20-26. doi: 10.1159/000447966

REFERENCES

1. Abakumov MM. (2013). Multiple and associated injuries of the neck, chest, abdomen [*Mnozhestvennye i sochetannye raneniya shei, grudi, zhivota*]. Moskva, 688 p. (In Russ.)

2. Vasyukov MN. (2011). Morphological evaluation of the tracheobronchial anastomosis formed by the superposition of different types of microsurgical sutures [Morfologicheskaya otsenka trakheobronkhial'nogo anastomoza, sformirovannogo nalozheniem razlichnykh vidov mikrokhirurgicheskogo shva]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*, (4), 38-41. (In Russ.)

3. Inozemtsev EO, Skvortsov MB, Makhutov VN, Lepekhova SA, Grigoriev EG. (2016). Circular resection of the trachea for cicatricial stenosis [TSirkulyarnaya rezektsiya trakhei po povodu rubtsovogo stenoza]. *Acta biomedica scientifica*, (4), 150-155. doi: 10.12737/23004 (In Russ.)

4. Lopukhin YuM. (1973). Experimental surgery [*Eksperimental'naya khirurgiya*]. Moskva, 346 p. (In Russ.)

5. Parshin VD, Volkov AA, Parshin VV, Vishnevskaya GA (2011). Suture after circular resection of the trachea [Shov posle tsirkulyarnoy rezektsii trakhei]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*, (12), 4-10. (In Russ.)

6. Sokolovich AG, Khoroshilov IA, Dering EV. (2006). Inefficiency and prophylaxis of anastomosis after circular resection of trachea [Nesostoyatel'nost' anastomoza posle tsirkulyarnoy rezektsii trakhei i ee profilaktika]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*, (3), 17-20. (In Russ.)

7. Tatur AA, Leonovich SI. (2011). Radical surgical treatment of cicatricial tracheal stenosis [Radikal'noe khirurgicheskoe lechenie rubtsovykh stenozov trakhei]. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*, (1), 8-12. (In Russ.)

8. Bisenkov LN. (ed.). (2012). Surgery of Cicatricial Tracheal Stenosis: A Guide for Doctors [*Khirurgiya rubtsovykh stenozov trakhei: Rukovodstvo dlya vrachey*]. Sankt-Peterburg, 144 p. (In Russ.)

9. Shalimov SA, Radzikhovskiy AP, Keysevich LV. (1989). Manual on experimental surgery [*Rukovodstvo po eksperimental'noy khirurgii*]. Moskva, 272 p. (In Russ.)

10. Shurkalin BK, Gorskiy VA, Faller AP. (2010). Manual on experimental surgery [*Rukovodstvo po eksperimental'noy khirurgii*]. Moskva, 176 p.

11. Bicer YO, Koybasi S, Seyhan S, Firat T, Kazaz H. (2015). Outcomes from Cyanoacrylate Use in Tracheal Anastomosis in a Rat Model. *Otolaryngol Head Neck Surg*, (5), 815-821. doi: 10.1177/0194599815601986.

12. Chakaramakkil MJ, Jim LY, Soon JL, Agasthian T. (2011). Continuous absorbable suture technique for tracheobronchial sleeve resections. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 19 (1), 44-47. doi: 10.1177/0218492310396085.

13. Kirschbaum A, Hemmerling S, Steinfeldt T, Bartsch DK, Mirow N. (2017). Initial resistance of carina anastomoses with increasing tensile stress: An ex vivo model comparing different suture techniques. *Eur Surg Res*, 58 (1-2), 20-26. doi: 10.1159/000447966

Сведения об авторах

Иноземцев Евгений Олегович – аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; хирург, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1) ☉ <http://orcid.org/0000-0001-6804-0357>

Курганский Илья Сергеевич – младший научный сотрудник отдела экспериментальной хирургии с вивариумом, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: kurg.is@mail.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0003-4386-5162>

Лепехова Светлана Александровна – доктор биологических наук, заведующая отделом медико-биологических исследований, ФГБНУ Иркутский научный центр СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 134) ☉ <http://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

Гольдберг Олег Аронович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1)

Григорьев Евгений Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 40-78-09; e-mail: egg@iokb.ru)  <http://orcid.org/000-002-5082-7028>

Information about the authors

Evgeniy O. Inozemtsev – Postgraduate, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1)  <http://orcid.org/0000-0001-6804-0357>

Il'ya S. Kurganskiy – Junior Research Officer at the Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: kurg.is@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-4386-5162>

Svetlana A. Lepekhova – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Department of Biomedical Researches, Irkutsk Scientific Center SB RAS (664033, Irkutsk, ul. Lermontova, 134)  <http://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

Oleg A. Goldberg – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1)

Evgeniy G. Grigoriev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Advisor, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 40-78-09; e-mail: egg@iokb.ru)  <http://orcid.org/000-002-5082-7028>

Новиков М.А., Титов Е.А., Вокина В.А., Соседова Л.М.

Математическая оценка результатов исследования экспрессии белков BCL-2 И CASPASE-3 при воздействии нанобиокомпозитов серебра на природной и синтетической матрицах

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»
(665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3, Россия)

Резюме

Использование многофакторного дискриминантного анализа позволяет определить наиболее информативные показатели, различающие морфофункциональное состояние нервной ткани в изучаемых группах, которое определялось по уровню экспрессии про- и антиапоптотических белков caspase-3 и bcl-2. Исходные данные для проведения дискриминантного анализа были получены в результате двухэтапного эксперимента. Введение различных доз нанобиокомпозитов на матрице природного полимера арабиногалактана и синтетического полимера поли-1-винил-1,2,4-триазола осуществлялось перорально в течение 9 дней. Установлено, что наиболее отличающимся по дифференцирующим признакам, характеризующим процентное содержание клеток с экспрессией или без экспрессии того или иного белка, являлись группы, которым осуществлялось введение наночастиц серебра на матрице арабиногалактана в дозе 100 и 500 мкг/кг соответственно. Группы сравнения (контроль, «чистый» арабиногалактан без добавления наночастиц серебра и группа, получавшая коллоидное серебро) дискриминированы между собой не столь отчетливо, имея небольшое поле перекрытия, в то время как при воздействии наночастиц серебра на матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола не выявлены выраженные отличия по дифференцирующим признакам. Группы не дискриминированы между собой и имели значительное поле перекрытия.

Ключевые слова: нанокompозиты, наносеребро, апоптоз, головной мозг, дискриминантный анализ

Для цитирования: Новиков М.А., Титов Е.А., Вокина В.А., Соседова Л.М. Математическая оценка результатов исследования экспрессии белков BCL-2 И CASPASE-3 при воздействии нанобиокомпозитов серебра на природной и синтетической матрицах. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 150-155, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.22.

Mathematical Assessment of Results of Investigation of the BCL-2 and Caspase-3 Protein Expression under the Influence of Nanobiocomposites of Silver on Natural and Synthetic Matrixes

Novikov M.A., Titov E.A., Vokina V.A., Sosedova L.M.

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research
(12a mikrorayon 3, Angarsk 665827, Russian Federation)

Abstract

The aim was to assess the effect of silver nanoparticles on the expression of pro- and anti-apoptotic proteins caspase-3 and bcl-2 by discriminant analysis.

Materials and methods. 120 sexually mature outbred male rats were divided into 8 groups (pure arabinogalactan (AG), pure poly-1-vinyl-1,2,4-triazol (PVT), nanobiocomposites on the AG and PVT matrix at a dose of 100 and 500 µg/kg. The administration was done orally for 9 days. The experimental study was carried out in two stages. The first stage included the examination of animals immediately after the end of the exposure of the studied substances (early period), the second stage – a survey 6 months after the end of the exposure (the long-term period).

Results. The most distinguished groups were the groups that were administered silver nanoparticles on the AG matrix at a dose of 100 and 500 µg/kg.

Conclusion. Comparison of the results of the discriminant analysis allowed to fully determine the effect of silver nanoparticles on the expression of pro- and anti-apoptotic proteins caspase-3 and bcl-2 when they were introduced on the AG and PVT matrix. In the AG groups and nanobiocomposites based on it, in the feature space, it was shown that the most remote by differentiating characteristics are the groups nAG100 and nAG500. In nanocomposites on the PVT matrix, a group of animals differing in differentiating features has not been identified.

Key words: nanocomposites, silver, nanoparticles, apoptosis, brain, discriminant analyses

For citation: Novikov M.A., Titov E.A., Vokina V.A., Sosedova L.M. Mathematical assessment of results of investigation of the bcl-2 and caspase-3 protein expression under the influence of nanobiocomposites of silver on natural and synthetic matrixes. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 150-155, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.22.

Разработка и применение новых лекарственных средств адресной доставки, содержащих наночастицы металлов, в последние годы приобретает всё большее значение для фундаментальной и практической

медицины. Так, в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского были синтезированы нанокompозиты, содержащие наночастицы серебра на стабилизирующих матрицах природного (арабиногалактан

(АГ)) и синтетического (поли-1-винил-1,2,4-триазол (ПВТ)) происхождения [2, 4].

Проведёнными ранее исследованиями было выявлено, что наночастицы серебра на матрице арабиногалактана вызывают повышение экспрессии проапоптотического белка caspase-3 с одновременным изменением активности антиапоптотического белка bcl-2, что косвенно может свидетельствовать об усиленной гибели клеток по апоптотическому сценарию. В сравнении с арабиногалактаном, при введении нанокompозита на синтетической основе статистически значимых изменений в уровнях экспрессии про- и антиапоптотических белков отмечено не было [6].

Результаты, описанные выше, были получены при помощи методов параметрической и непараметрической статистики. В то же время некоторые авторы рекомендуют использовать методы многомерного статистического анализа, в частности дискриминантный анализ [8]. Применение данного метода позволит уточнить полученные ранее результаты, определить наиболее информативные показатели, которые следует брать во внимание в последующих экспериментах [9, 10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние наночастиц серебра на экспрессию про- и антиапоптотических белков caspase-3 и bcl-2 при помощи дискриминантного анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные подбирались в соответствии с методическими рекомендациями Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «Оценка безопасности наноматериалов» и распределялись по группам методом рандомизации. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность по весу тела ($\pm 20\%$). Животные содержались в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ на стандартном рационе вивария в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей. Все экспериментальные исследования были выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Всего в эксперименте использовались 120 половозрелых белых беспородных крыс-самцов массой 180–260 г.

Введение исследуемых нанобиокompозитов осуществлялось перорально (с помощью атравматического зонда) в течение 9 дней. Первую группу обследования (контроль) сформировали животные, которым вводили по 0,5 мл дистиллированной воды. Животные второй группы (КС) получали водную дисперсию коллоидного серебра (КС), стабилизированного казеином, с содержанием серебра 8%. Животным третьей группы (АГ) вводили «чистый»

АГ без добавления наночастиц серебра в дозе, эквивалентной введению нанокompозита. Животным четвертой группы (наГ100) вводили водный раствор аргентумарабиногалактана (наГ) из расчёта 100 мкг серебра на 1 кг массы в 0,5 мл дистиллированной воды. Животным пятой группы (наГ500) вводили аналогичный водный раствор наГ из расчёта 500 мкг серебра на 1 кг массы в 0,5 мл дистиллированной воды. Животные шестой группы (ПВТ) получали в эквивалентных количествах раствор ПВТ (без наночастиц серебра). Животным седьмой группы (нПВТ100) вводили водный раствор аргентум-поли-1-винил-1,2,4-триазола (нПВТ) из расчёта 100 мкг серебра на 1 кг массы в 0,5 мл дистиллированной воды. Животные восьмой группы (нПВТ500) получали водный раствор нПВТ из расчёта 500 мкг серебра на 1 кг массы в 0,5 мл дистиллированной воды. Количество животных в каждой группе – 15 особей.

Экспериментальное исследование было проведено в два этапа. Первый этап включал обследование животных сразу после окончания воздействия изучаемых субстанций (ранний период), второй этап – обследование через 6 месяцев после окончания воздействия (отдалённый период).

Для получения исходных данных для математического анализа было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии белков caspase-3 и bcl-2 согласно методике, описанной в нашем раннем исследовании [7]. В качестве исследуемых показателей были выбраны тёмные нейроны, а также иммунопозитивные и иммунонегативные нормальные нейроны [1]. Многофакторный дискриминантный анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 for Windows (StatSoft Inc., США) с использованием описания метода [3, 5]. В качестве информативных показателей использовались показатели процентного содержания клеток в образцах нервной ткани, экспрессирующих про- и антиапоптотический белок (caspase-3 и bcl-2) в раннем и отдалённом периодах обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведения эксперимента в группах контроля, КС, АГ, наГ100 и наГ500 было проанализировано 12 переменных и выявлено 7 наиболее информативных показателей ($p < 0,02$), позволивших разграничить воздействие серебра в зависимости от дозы и периода обследования. Данные показатели представлены в таблице 1. Дополнительно представлены значения критерия Фишера с соответствующими уровнями значимости переменных.

Как видно из таблицы 1, наибольший вклад в дискриминацию вносит показатель a_1 – процентное содержание нормальных клеток с экспрессией белка bcl-2 в раннем периоде обследования.

Канонические линейные дискриминантные функции K_1 и K_2 (корень 1 и корень 2) с наиболее высокой степенью значимости ($p < 0,0001$) имели следующий вид:

$$K_1 = 0,67 + 0,60 \times a_1 + 0,65 \times a_2 + 0,39 \times a_3 + 0,78 \times a_4 - 0,49 \times a_5 - 0,56 \times a_6 - 0,53 \times a_7;$$

$$K_2 = 0,89 + 0,55 \times a_1 - 0,55 \times a_2 - 0,06 \times a_3 - 0,11 \times a_4 + 0,94 \times a_5 + 0,50 \times a_6 + 1,54 \times a_7,$$

где K_1 и K_2 – значения канонической дискриминантной функции; 0,67 и 0,89 – константы; $a_{1,2,...,7}$ – числовые значения показателей проведённого обследования; 0,60, 0,65, ..., 1,54 – коэффициенты, вычисленные с помощью дискриминантного анализа.

При проверке разбивки показателей процентного содержания точность группирования составила 92,15 %.

Кроме расчёта канонических линейных дискриминантных функций, дополнительно был построен график положения объектов пяти групп в координатах первой и второй канонических дискриминантных функций. Средние значения канонических величин для каждой группы в корнях 1 и 2 представлены в таблице 2

Таблица 2
Средние значения канонических величин для групп контроля, КС, АГ, НАГ100, НАГ500 (корень 1 и корень 2)

Table 2
The mean values of canonical values for control groups, CS, AG, nAH100, nAH500 (root 1 and root 2)

Группа	Корень 1	Корень 2
Контроль	2,3	1,2
КС	2,5	1,6
АГ	2,2	-0,9
НАГ100	-1,1	-2,7
НАГ500	-5,4	1,5

На рисунке 1 представлено графическое изображение на плоскости центроидов канонических

Таблица 1
Показатели информативности признаков, включённых в канонические дискриминантные функции для групп контроля, КС, АГ НАГ100 и НАГ500

Table 1
Indicators of informative character of features included in canonical discriminant functions for control groups, KS, AG nA100 and nAG500

№	Показатели	Критерий Фишера	p
a_1	Процентное содержание нормальных клеток с экспрессией bcl-2 в раннем периоде обследования	8,21	< 0,0001
a_2	Процентное содержание тёмных нейронов в раннем периоде обследования	8,14	< 0,0001
a_3	Процентное содержание нормальных клеток без экспрессии bcl-2 в раннем периоде обследования	8,13	< 0,0001
a_4	Процентное содержание нормальных клеток без экспрессии bcl-2 в отдалённом периоде обследования	5,66	< 0,001
a_5	Процентное содержание нормальных клеток с экспрессией caspase-3 в отдалённом периоде обследования	3,66	< 0,01
a_6	Процентное содержание тёмных нейронов в отдалённом периоде обследования	3,57	< 0,01
a_7	Процентное содержание нормальных клеток без экспрессии caspase-3 в отдалённом периоде обследования	3,55	< 0,01

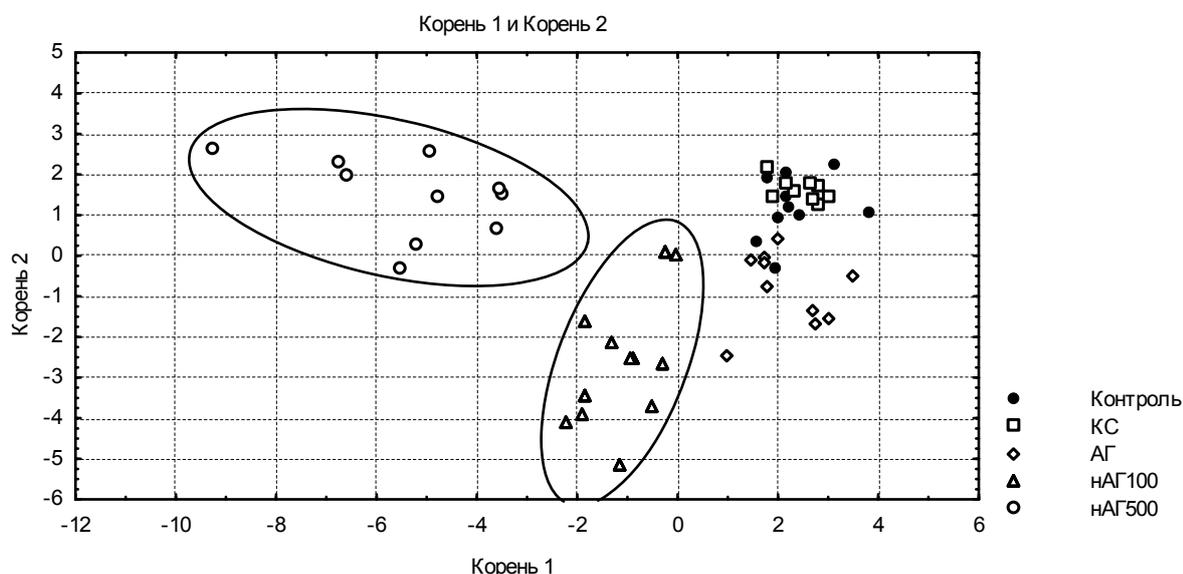


Рис. 1. Распределение групп контроля, КС, АГ, НАГ 100 и НАГ500 по показателям процентного содержания клеток.
Fig. 1. Distribution of control groups, CS, AG, NAH100 and NAG500 by the percentage of cells.

величин групп контроля, КС, АГ, нАГ100, нАГ500, по которому проанализировано относительное расположение групп в признаковом пространстве и выявлены наиболее удалённые и близко расположенные группы.

Как видно из рисунка, каждая каноническая дискриминантная функция вносит различный вклад в дискриминацию между группами. В корне 1 наблюдалась высокая степень дискриминации нАГ100 и нАГ500, имеющих отрицательные значения координат центроида в данном корне, относительно других групп. В дискриминацию между группами контроля, КС и АГ корень 1 вносил незначительный вклад, координаты этих групп располагались в положительной зоне. Вторая каноническая дискриминантная функция (корень 2) вносила более высокий вклад в дискриминацию между группами нАГ100 и нАГ500 как между собой, так и по отношению к другим группам.

Расстояние Махаланобиса между групповыми центроидами контрольной группы, КС и АГ не превышало 13,3 ($F=4,82; p<0,001$), в то время как между группами контроля и нАГ100 и нАГ500 расстояние составляет, соответственно, 32,1 ($F=12,79; p<0,0001$) и 69,7 ($F=25,23; p<0,0001$). Между группами нАГ100 и нАГ500 расстояние Махаланобиса составляло 40,9 ($F=16,3, p<0,001$). Таким образом, анализ относительного расположения групп, связанных с АГ и нанобиокомпозитами на его основе, в признаковом пространстве показал, что наиболее удалёнными по дифференцирующим признакам являются группы нАГ100 и нАГ500, находящиеся, согласно координатам центроидов, в отрицательной области оси координат.

По результатам проведения эксперимента в группах контроля, КС, ПВТ, нПВТ100 и нПВТ500 были выявлены три наиболее информативных показателя, представленные в таблице 3 вместе со значениями критерия Фишера и соответствующими уровнями значимости переменных.

Канонические линейные дискриминантные функции K_1 и K_3 (корень 1 и корень 3) имели следующий вид:

$$K_1 = 0,73 + 0,83 \times a_1 + 0,18 \times a_2 + 0,51 \times a_3;$$

$$K_3 = 0,95 + 0,39 \times a_1 + 1,02 \times a_2 - 0,05 \times a_3,$$

где K_1 и K_3 – значения канонической дискриминантной функции; 0,73 и 0,95 – константы; $a_{1,2,3}$ – числовые значения показателей проведённого обследования; 0,83, 0,18, ..., 0,05 – коэффициенты, вычисленные с помощью дискриминантного анализа.

При проверке разбивки показателей процентного содержания точность группирования составила 97,87 %.

Кроме расчёта канонических линейных дискриминантных функций, построен график положения объектов пяти групп в координатах первой и третьей канонических дискриминантных функций (они имеют наиболее высокую степень значимости ($p < 0,0001$)). Средние значения канонических величин для каждой группы в корне 1 и корне 3 представлены в таблице 4.

Таблица 4
Средние значения канонических величин для групп контроля, КС, ПВТ, нПВТ100 и нПВТ500 (корень 1 и корень 3)

Группа	Корень 1	Корень 3
Контроль	2,4	0,007
КС	3,0	-0,4
ПВТ	-2,2	2,6
нПВТ100	-3,8	-1,9
нПВТ500	0,9	-0,3

На рисунке 2 представлено графическое изображение на плоскости центроидов канонических величин групп контроля, КС, ПВТ, нПВТ100, нПВТ500, по которому проанализировано относительное расположение групп в признаковом пространстве и выявлены наиболее удалённые и близко расположенные группы.

Как видно из рисунка 2, ни одна каноническая дискриминантная функция не вносит существенный вклад в дискриминацию между группами. В корне 1 (горизонтальная ось) наблюдалась смешанная картина. Значения групп ПВТ и нПВТ100 близки друг к другу и располагались в отрицательной зоне с координатами, соответственно, «-2,2» и «-3,8». Значения данных групп имели высокую степень дискриминации по отношению к группе контроля и группе КС. Значения групп КС и контроля расположены в положительной зоне, с координатами, соответственно, «2,4» и «3,0». Значения группы нПВТ500 расположены в обеих зонах, о чём свидетельствовала координата её центральной точки («0,9»). При этом в исследуемых группах не наблюдалось такой высокой степени дис-

Таблица 3
Показатели информативности признаков, включённых в канонические дискриминантные функции для групп контроля, КС, ПВТ, нПВТ100, нПВТ500

Table 3
Indicators of informative character of the signs included in the canonical discriminant functions for control groups, КS, PVT, nPVT100, nPVT500

№	Показатели	Критерий Фишера	p
a_1	Процентное содержание нормальных клеток с экспрессией bcl-2 в отдалённом периоде обследования	18,34752	< 0,0001
a_2	Процентное содержание тёмных клеток с экспрессией caspase-3 в раннем периоде обследования	17,79697	< 0,0001
a_3	Процентное содержание нормальных клеток без экспрессии caspase-3 в раннем периоде обследования	5,070566	< 0,01

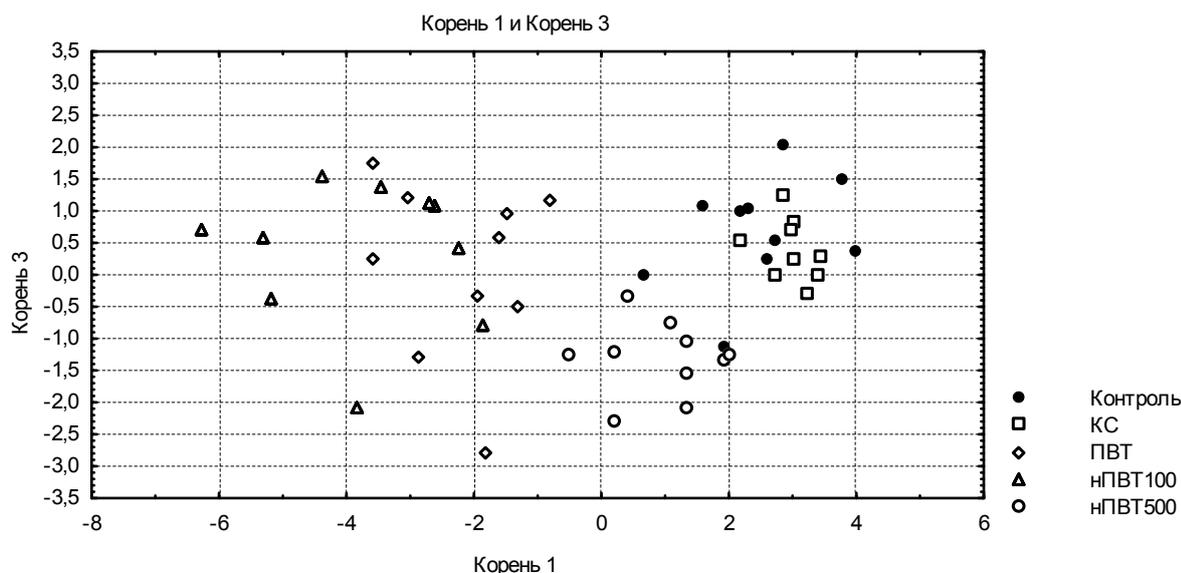


Рис. 2. Распределение групп контроля, КС, ПВТ, нПВТ100 и нПВТ500 по показателям процентного содержания клеток.
Fig. 2. Distribution of control groups, CS, HTV, nPVT100 and nPVT500 according to the percentage of cells.

криминации, которая выявлялась в группах нАГ100 и нАГ500. В корне 3 (вертикальная ось) также не наблюдалось высокой степени дискриминации, значения групп ПВТ и нПВТ100 расположены в положительной и отрицательной зонах с координатами, соответственно, «2,6» и «-1,9». Единственной группой, значения которой располагались исключительно в отрицательной зоне, была группа нПВТ500 («-0,3»). Значения остальных групп находились в околонулевой зоне, координаты их центральных точек подтверждали данную локацию («0,07» в группе контроля, «-0,4» в группе КС). Расстояние Махаланобиса между групповыми центроидами группы контроля, ПВТ и нПВТ100 составляет 31,6 ($F = 26,06; p < 0,0001$) и 47,5 ($F = 38,89; p < 0,0001$) соответственно. Между группами нПВТ100 и нПВТ500 расстояние Махаланобиса составляло 30,7 ($F = 25,15; p < 0,001$).

Таким образом, дискриминантный анализ ответной реакции клеток, экспрессирующих про- и антиапоптотические белки, при воздействии наносеребра на матрице ПВТ не позволил выделить какую-либо группу животных, отличающуюся по дифференцирующим признакам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение результатов дискриминантного анализа позволило в полной мере определить влияние наночастиц серебра на экспрессию про- и антиапоптотических белков caspase-3 и bcl-2 при введении их на матрице АГ и ПВТ. Установлено, что наиболее отличающимися по дифференцирующим признакам, характеризующим процентное содержание клеток с экспрессией или без экспрессии того или иного белка, являлись группы нАГ100 и нАГ500, в то время как при воздействии нПВТ100, нПВТ500 и ПВТ не выявлены выраженные отличия по дифференцирующим признакам.

Статья подготовлена по результатам исследований, финансируемых в рамках государственного задания.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайкова О.Н. Морфологические проявления общепатологических процессов в нервной системе. – СПб.: Изд-во «ВЕСЬ», 2015. – 157 с.
2. Грищенко Л.А. Окислительно-восстановительные реакции арабиногалактана с ионами серебра и формирование нанокмозитов // Журнал общей химии. – 2006. – Т. 76, № 7. – С. 1159–1165.
3. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
4. Прозорова Г.Ф., Коржова С.А., Конькова Т.В., Ермакова Т.Г., Поздняков А.С., Сапожников А.Н., Пройдакова О.А., Сухов Б.Г., Арсентьев К.Ю., Лихошвай Е.В., Трофимов Б.А. Синтез и свойства нанокмозитов серебра и золота на матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола // Журнал структурной химии. – 2010. – Т. 51. – С. 109–112.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
6. Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А., Якимова Н.Л. Оценка нейротоксичности нанометаллов, инкапсулированных на матрице арабиногалактана // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 10. – С. 25–29.
7. Соседова Л.М., Новиков М.А., Титов Е.А. Особенности экспрессии апоптоз-регулирующих белков в нейронах белых крыс при воздействии наносеребра, инкапсулированного в полимерную матрицу // Токсикологический вестник. – 2016. – № 6. – С. 48–53.
8. Шварцман М.М. Применение дискриминантного анализа в диагностике онкозаболевания // Известия

высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2004. – № 2. – С. 35–37.

9. Hutchings JC, Kendall CA, Shepherd N, Barr H, Stone N. (2010). Evaluation of linear discriminant analysis for automated Raman histological mapping of esophageal high-grade dysplasia. *J Biomed Optics*, 15 (6), 066015. doi: 10.1117/1.3512244.

10. Makinde OS, Bodunwa OK. (2016). On linear and quadratic discriminant rules. *FUTA Journal of Research in Sciences*, 12 (2), 299-306.

11. Urrechaga E, Aguirre U, Izquierdo S. (2013). Multivariable discriminant analysis for the differential diagnosis of microcytic anemia. *Anemia*, 457834. doi 10.1155/2013/457834.

REFERENCES

1. Gaikova ON. (2015). Morphological manifestations of general pathological processes in nervous system [*Morfologicheskie proyavleniya obshchepatologicheskikh protsessov v nervnoy sisteme*]. Sankt-Peterburg, 157 p. (In Russ.)

2. Grischenko LA. (2006). Oxidation-reduction reactions of arabinogalactan with silver ions and formation of nanocomposites [Okislitel'no-vosstanovitel'nye reaktsii arabinogalaktana sionami serebra i formirovanie nanokompozitov]. *Zhurnal obshchey khimii*, 76 (7), 1159-1165. (In Russ.)

3. Kochetov AG, Lyang OV, Masenko VP, Zhirov IV, Nakonechnikov SN, Tereshchenko SN. (2012). Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers [*Metody statisticheskoy obrabotki meditsinskikh dannykh: Metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov i aspirantov meditsinskikh uchebnykh zavedeniy, nauchnykh rabotnikov*]. Moskva, 42 p. (In Russ.)

4. Prozorova GF, Korzhova SA, Konkova TV, Ermakova TG, Pozdnyakov AS, Sapozhnikov AN, Proydakova OA, Sukhov BG, Arsentyev KYu, Likhoshvay EV, Trofimov BA.

(2010). Synthesis and properties of nanocomposites of silver and gold on the matrix of poly-1-vinyl-1,2,4-triazole [Sintez i svoystva nanokompozitov serebra i zolota na matritse poli-1-vinil-1,2,4-triazola]. *Zhurnal strukturnoy khimii*, (51), 109-112. (In Russ.)

5. Rebrova OYu. (2002). Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package [*Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeniye paketa prikladnykh programm STATISTICA*]. Moskva, 312 p. (In Russ.)

6. Rukavishnikov VS, Sosedova LM, Vokina VA, Titov EA, Novikov MA, Yakimova NL. (2017). Evaluation of the neurotoxicity of nanometals encapsulated on arabinogalactan matrix [Otsenka neyrotoksichnosti nanometallov, inkapsulirovannykh na matritse arabinogalaktana]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, (10), 25-29. (In Russ.)

7. Sosedova LM, Novikov MA, Titov EA. (2016). Peculiarities of the expression of apoptosis-regulating proteins in neurons of white rats upon exposure to a nanosilver encapsulated in a polymer matrix [Osobennosti ekspressii apoptoz-reguliruyushchikh belkov v neyronakh belykh kryss pri vozdeystvii nanoserebra, inkapsulirovannogo v polimernuyu matritsu]. *Toksikologicheskij vestnik*, (6), 48-53. (In Russ.)

8. Shvartsman MM. (2004). Use of discriminant analysis in the diagnosis of cancer [Primeneniye diskriminantnogo analiza v diagnostike onkozabolevaniya]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye nauki*, (2), 35-37. (In Russ.)

9. Hutchings JC, Kendall CA, Shepherd N, Barr H, Stone N. (2010). Evaluation of linear discriminant analysis for automated Raman histological mapping of esophageal high-grade dysplasia. *J Biomed Optics*, 15 (6), 066015. doi: 10.1117/1.3512244.

10. Makinde OS, Bodunwa OK. (2016). On linear and quadratic discriminant rules. *FUTA Journal of Research in Sciences*, 12 (2), 299-306.

11. Urrechaga E, Aguirre U, Izquierdo S. (2013). Multivariable discriminant analysis for the differential diagnosis of microcytic anemia. *Anemia*, 457834. doi 10.1155/2013/457834.

Сведения об авторах

Новиков Михаил Александрович – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел. (3955) 55-40-79; e-mail: novik-imt@mail.ru)

Титов Евгений Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел. (3955) 55-40-79; e-mail: g57097@yandex.ru)

Вокина Вера Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел. (3955) 55-40-79; e-mail: vokina.vera@gmail.com)

Соседова Лариса Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170; e-mail: sosedlar@mail.ru)

Information about the authors

Mikhail A. Novikov – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Biological Modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, P.O.B. 1170; tel. (3955) 55-40-79; e-mail: novik-imt@mail.ru)

Evgeny A. Titov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Biological Modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, P.O.B. 1170; tel. (3955) 55-40-79; e-mail: g57097@yandex.ru)

Vera A. Vokina – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Biological Modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, P.O.B. 1170; tel. (3955) 55-40-79; e-mail: vokina.vera@gmail.com)

Larisa M. Sosedova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Biological Modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, P.O.B. 1170; tel. (3955) 55-40-79; e-mail: sosedlar@mail.ru)

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.23

УДК 314.144:303.722.4(571.1/.5)

Савченков М.Ф.^{1,3}, Ефимова Н.В.²

Анализ и стратегии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибири

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3, Россия)

³ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Резюме

В настоящее время приоритеты и направления развития экономики России связаны с восточными территориями. Стратегия сохранения здоровья населения должна строиться исходя из основных индикаторов – предотвращения заболеваний и устранения факторов риска. Цель **данного исследования**: разработать подходы к обоснованию направлений и индикаторов стратегического развития Сибири. В динамике за 5 лет в разрезе субъектов Сибирского федерального округа рассмотрены два блока характеристик: I блок – «здоровье населения»; II блок – «среда обитания». С помощью кластерного анализа выявлены 4 группы территорий, различающиеся по уровню заболеваемости и средней ожидаемой продолжительности жизни (СОПЖ). Показано, что СОПЖ зависит от экономических показателей: среднедушевого дохода ($r = 0,58$; $p = 0,046$); удельного веса жителей с доходом ниже прожиточного минимума ($r = -0,68$; $p = 0,012$); обеспеченности ресурсами здравоохранения ($r = -0,61$; $p = 0,037$). Заболеваемость ассоциирована с величиной валовых выбросов вредных веществ в атмосферный воздух ($r = 0,83-0,96$; $p < 0,001$). Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения на уровне макрорегиона позволила обосновать иерархию наиболее значимых факторов. Более 98 % экологически обусловленной компоненты заболеваемости ассоциировано с величиной валовых выбросов вредных веществ в атмосферный воздух (вклад составил 69 %), обеспеченностью населения врачами (12,6 %) и стационарными койками (6,7 %), валовым региональным продуктом (6,5 %), расходом чистой воды (3 %) и среднедушевым доходом (0,8 %). В заключение следует отметить, что для успешной реализации профилактических стратегий важным этапом является разработка комплекса решений по эффективному использованию имеющихся в регионе ресурсов (финансовых, кадровых, медицинских, реабилитационных).

Ключевые слова: индикаторы, санитарно-эпидемиологическое благополучие, Сибирь, кластерный анализ, дисперсионный анализ

Для цитирования: Савченков М.Ф., Ефимова Н.В. Анализ и стратегии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибири. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 156-163, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.23.

Analysis and Strategies for Securing Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population of Siberia

Savchenkov M.F.^{1,3}, Efimova N.V.²

¹ Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (12a mikrorayon 3, Angarsk 665827, Russian Federation)

³ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, 664003 Irkutsk, Russian Federation)

Abstract

Priorities and directions of development of the Russian economy are connected with the eastern territories. The purpose of the study is to identify key problems and substantiate indicators of the hygienic and epidemiological welfare of the population of Siberia. Two blocks of characteristics ("public health" and "environment") are considered in dynamics for 5 years in the context of the subjects of the Siberian Federal District. Four groups of territories differed in terms of the incidence rate and the average life expectancy (ALE) using cluster analysis. It is shown that ALE depends on economic indicators. The incidence is associated with the amount of gross pollutant emissions in the atmospheric air ($r = 0.83-0.96$; $p < 0.001$). The assessment of the influence of the habitat on the health of the population at the level of the macroregion allowed to substantiate the hierarchy of the most significant factors. More than 98 % of the environmentally related component of morbidity is associated with the amount of gross emissions of harmful substances in the

air (the contribution was 69 %), the provision of the population with doctors (12.6 %) and inpatient beds (6.7 %), the gross regional product (6.5 %), clean water consumption (3 %) and average per capita income (0.8 %). In conclusion, for the successful implementation of preventive strategies, an important stage is the development of a set of solutions for the effective use of resources available in the region (financial, personnel, medical, rehabilitation).

Key words: indicators, hygienic and epidemiological welfare, Siberia, cluster analysis, variance analysis

For citation: Savchenkov M.F., Efimova N.V. Analysis and strategies for securing sanitary and epidemiological welfare of the population of Siberia. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 156-163, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.23.

Проблемы природной, техногенной, экологической, ресурсной, радиационной, информационной безопасности и других её аспектов становятся все более актуальными [11, 17]. В настоящее время в связи с появлением новых глобальных вызовов и переносом вектора социально-экономического развития Российской Федерации на восток представляется особенно важной работа по сохранению здоровья населения данных регионов и его высокой трудовой и профессиональной активности. Данная стратегия должна строиться исходя из основных индикаторов – предотвращения заболеваний и устранения факторов риска. На стадии обоснования общей стратегии и тактических решений по сохранению здоровья населения отдельных территорий при общности целей и задач для микро- и макрорегионов должны учитываться сложившиеся диспропорции и их детерминированность, но, по мнению Г.Г. Онищенко с соавторами, здесь не требуется избыточная детализация и индивидуализация [5]. Для решения таких задач широко используются алгоритмы кластерного анализа, направленные на получение оптимального разделения некоторой совокупности объектов на группы, объединённые сходством признаков [4, 10, 13]. В настоящее время требуется актуализация существующих стратегий развития регионов, что определяет **цель данного исследования:** выявить ключевые проблемы и обосновать индикаторы санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибири.

МЕТОДИКА И ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В динамике за 5 лет в разрезе субъектов Сибирского федерального округа (СФО) рассмотрены два блока характеристик. I блок – «состояние здоровья населения» – включает: среднюю ожидаемую продолжительность жизни (СОПЖ); заболеваемость детского, подросткового и взрослого населения; результаты профилактических медицинских осмотров детского и подросткового контингента. II блок отражает условия жизни по характеристикам ресурсов здравоохранения, социально-экономического статуса территорий, экологической нагрузки. Источником информации служили основные показатели здоровья населения и здравоохранения СФО [8] и данные Росстата [5].

Выявление однотипных субъектов на территории СФО по состоянию здоровья было проведено в ходе двухступенчатого кластерного анализа: иерархического по методу Варда и k -средних. Метод Варда основан на дисперсионном анализе оценки расстояний между кластерами и минимизирует сумму квадратов (SS) для любых двух (гипотетических) кластеров, которые могут быть сформированы на каждом шаге

[10]. Данный метод, рекомендуется к применению при малом числе анализируемых переменных, как в нашем случае. По результатам иерархического анализа было определено оптимальное количество кластеров (в нашем случае – 4), которое использовано на следующем этапе кластеризации методом k -средних. Сопоставление многомерных объектов проводилось с помощью матрицы евклидовых расстояний между точками многомерного пространства, которые дают возможность определить положение каждой точки (в нашем случае – субъекта РФ) относительно остальных точек и провести их классификацию. Описательные характеристики кластеров представлены средней арифметической величиной (X) и её стандартным отклонением (Xst). Сравнение выявленных кластеров выполнено с помощью дисперсионного анализа. Кроме того, рассчитаны средние характеристики признаков, входящих во II блок, для каждого из кластеров для выявления различий по факторам, влияющим на формирование популяционного здоровья. Сравнение интенсивных показателей проведено по точному критерию Фишера, экстенсивных – по критерию χ^2 , статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Связь показателей здоровья с факторами среды обитания оценена по коэффициентам корреляции Спирмена. Статистическая обработка проведена с помощью программы Statistica 10.0

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из важнейших социальных и медицинских индикаторов для территорий является средняя ожидаемая продолжительность жизни населения. В рассматриваемый период средний уровень данного показателя в СФО составил 69,3 года, что ниже, чем для населения РФ. Более благоприятные показатели характерны для жителей Томской (72,3 года), Новосибирской (70,9 года), Омской (70,4 года) областей, Алтайского (70,4 года) и Красноярского (69,7 года) краёв. Самой неблагоприятной представляется ситуация в Республике Тыва, СОПЖ населения которой более чем на 6 лет ниже, чем в СФО.

Заболеваемость населения, особенно впервые выявленная, является одним из наиболее важных показателей популяционного здоровья, так как отражает его потери, в значительной степени связанные с влиянием внешних стрессоров. На больших территориях с различиями в природно-климатических и социально-экономических условиях, уровне агропромышленного развития, этнического и социального составов населения показатели заболеваемости могут варьировать в значительных пределах. Так, среди детского населения минимальные показатели зарегистрированы в Республике Тыва (1361,0 случай

Таблица 1

Ранжирование общей заболеваемости населения СФО (2011–2015 гг.)

Ranking of the general morbidity of the population of the Siberian Federal District (2011–2015)

Table 1

Территории	Среднегодовая заболеваемость по группам (на 1000 населения), ‰ / ранг			Суммарный ранг
	дети	подростки	взрослые	
СФО	2176,0	2247,6	1614,4	–
Республика Алтай	1830,8 / 3	2056,8 / 6	1501,8 / 8	17
Республика Бурятия	1407,6 / 2	1523,1 / 1	1186,9 / 2	5
Республика Тыва	1361,0 / 1	1629,1 / 2	1056,2 / 1	4
Республика Хакасия	2037,3 / 4	2179,6 / 7	1494,8 / 7	18
Алтайский край	2199,5 / 9	2873,9 / 12	2530,5 / 12	33
Забайкальский край	2125,6 / 6	2240,8 / 8	1226,1 / 3	17
Красноярский край	2181,2 / 7	2015,05 / 4	1657,0 / 10	21
Иркутская область	2464,1 / 12	2441,5 / 10	1585,5 / 9	31
Кемеровская область	2190,6 / 8	2357,7 / 9	1385,2 / 5	22
Новосибирская область	2301,9 / 10	2046,2 / 5	1430,1 / 6	21
Омская область	2444,3 / 11	2542,4 / 11	1803,2 / 11	33
Томская область	2122,4 / 5	1824,15 / 3	1226,5 / 4	12

на 1000 человек), среди подросткового – в Республике Бурятия (1523,1 случая на 1000 человек), максимальные показатели и среди детского, и среди подросткового населения – в Омской области (соответственно, 2444,3 и 2542,4 случая на 1000 человек) (табл. 1).

Среди взрослого населения самая низкая заболеваемость выявлена в Республике Тыва (1056,2 ‰), самая высокая – в Алтайском крае (2530,5 ‰). По суммарному рангу к числу неблагоприятных территорий следует отнести Алтайский край (Σ рангов = 33), Омскую ($\Sigma = 33$) и Иркутскую ($\Sigma = 31$) области. К самым низким в регионе по возвратным потерям относятся показатели в республиках Тыва (Σ рангов = 4) и Бурятия (Σ рангов = 5).

Среди характеристик здоровья детского и подросткового населения достаточно информативными считаются показатели распространённости функциональных нарушений, выявляемые в ходе медицинских осмотров [1]. Анализ данных по СФО в разрезе субъектов Российской Федерации свидетельствует о том, что чаще всего нарушения органов слуха, зрения, речи, ортопедическая патология регистрируются у детей Томской области (39,0 ‰), что в 10 раз выше, чем в Республике Тыва, и более чем в 3 раза выше, чем в среднем по СФО. Возможно, низкие показатели выявляемости нарушений в таких субъектах РФ, как Республика Тыва, Красноярский край, связаны с труднодоступностью территорий, что приводит к недостаточно высокому охвату контингентов населения, подлежащих медосмотрам. Выявленные диссонансы показателей невозвратных и возвратных потерь здоровья требуют применения более сложных систем анализа и оценки медико-экологической ситуации на уровне макрорегиона.

Кластерный анализ данных о возвратных потерях здоровья населения показал, что на территории СФО можно выделить четыре кластера. Первый кластер включает 7 субъектов РФ (Республика Алтай, Респу-

блика Хакасия, Забайкальский и Красноярский край, Кемеровская, Томская и Новосибирская области). Во второй кластер выделен Алтайский край; республики Тыва и Бурятия вошли в III кластер; Иркутская и Омская области – в IV кластер. Евклидовы расстояния особенно велики между кластерами II и III (931,0), III и IV (679,9), I и II (606,8), II и IV (426,6), I и III (423,3); минимальное расстояние характерно для кластеров, включающих промышленно развитые территории – I и IV (262,5).

Средние показатели потерь здоровья по кластерам представлены в таблице 2.

Показатели в кластере III ниже, чем во всех остальных кластерах, причём как по заболеваемости, так и по СОПЖ. Во II кластере отмечены максимальные уровни СОПЖ и частоты функциональных нарушений у детей, заболеваемости подросткового и взрослого населения. I кластер, включающий наибольшее количество субъектов РФ и имеющий наибольшую численность населения, характеризовался по всем рассматриваемым признакам величинами, близкими к средним по СФО. IV кластер имел самый высокий уровень заболеваемости детского населения, но заболеваемость подростков и взрослых была ниже, чем во II кластере. Дисперсионный анализ свидетельствовал о том, что наиболее значимыми для кластеризации оказались различия по заболеваемости детского ($F = 25,3$; $p = 0,000$), взрослого ($F = 22,1$; $p = 0,000$) и подросткового населения ($F = 19,9$; $p = 0,000$). Различия по частоте выявления нарушений здоровья в ходе медицинских осмотров ($F = 0,6$; $p = 0,645$) и СОПЖ ($F = 1,3$; $p = 0,318$) не имели статистической значимости.

Дальнейший анализ данных был направлен на выявление наиболее важных факторов, которые могут оказать влияние на формирование популяционного здоровья. Показатели, характеризующие уровень экономического развития региона, находились в большом

Таблица 2

Показатели потерь здоровья населения СФО по кластерам

Indicators of health loss of the population of the Siberian Federal District in the clusters

Показатели	I кластер		II кластер		III кластер		IV кластер	
	среднее	Stx	среднее	Stx	среднее	Stx	среднее	Stx
% нарушений по результатам медосмотров детей	16,9	10,8	17,1	0,00	6,9	5,1	15,6	1,5
Заболеваемость (дети), ‰	2112,8	148,2	2199,5	0,00	1384,3	32,9	2454,0	13,9
Заболеваемость (подростки), ‰	2102,9	173,4	2873,9	0,00	1576,1	75,0	2491,1	71,3
Заболеваемость (взрослые), ‰	1417,3	155,3	2530,5	0,00	1121,5	92,3	1694,0	153,9
СОПЖ, лет	69,2	1,4	70,4	0,00	66,1	4,2	68,0	2,1

Примечание. Stx – стандартное отклонение,

Таблица 3

Характеристика социально-экономических факторов по кластерам СФО

Characteristics of socio-economic factors in the clusters of the Siberian Federal District

Кластеры	СДД, тыс. руб./мес.	Доля лиц с доходом < ПМ, %	ОВ на 1000 населения	ОК на 1000 населения	МПП	ВРП, тыс. руб. на душу населения	УВ, %	Охват МО, % от подлежащих МО
I Кластер	14098,1	18,9	4,9	10,2	28,0	194704,7	62,04	94,7
Stx	2425,4	5,1	0,61	1,0	3,3	81031,9	4,0	2,0
II кластер	10773,8	21,2	4,57	10,6	29,5	112769,9	58,3	96,4
Stx	0	0	0	0	0	0	0	0
III кластер	11424,0	26,7	4,3	11,8	28,6	110408,7	61,3	94,9
Stx	2955,6	8,1	0,31	3,2	5,6	33873,6	0,1	1,7
IV кластер	14653,6	16	5,0	10,4	25,4	194845,2	61,2	94,2
Stx	672,0	3,2	0,47	0,6	2,3	15977,4	3,9	2,7

Примечание. Stx – стандартное отклонение; СДД – среднедушевой доход; ПМ – прожиточный минимум; ОВ – обеспеченность врачами; ОК – обеспеченность больничными койками; МПП – мощность поликлинического приёма; ВРП – валовый региональный продукт; УВ – укомплектованность врачами; МО – медицинские осмотры.

диапазоне. Так, наибольшая величина валового регионального продукта (ВРП) составила 195 млн руб. на душу населения в I и IV кластерах, а в III и II кластерах она была в 1,8 раза ниже (табл. 3). В указанных группах территорий уровень доходов на душу населения различался в 1,3–1,4 раза, что послужило причиной различий в удельном весе лиц с доходом ниже прожиточного минимума. Во II и III кластерах (Алтайский край, республики Тыва и Бурятия) около четверти населения живут за чертой бедности, а в прочих субъектах СФО доля таких лиц составила 16–18,9 %.

Статистически значимые различия между кластерами показаны с помощью дисперсионного анализа по социально-экономическим показателям: величине среднедушевого дохода ($F = 19,2$; $p = 0,000$); величине валового регионального продукта ($F = 45,1$; $p = 0,000$); доле лиц с доходом ниже прожиточного минимума ($F = 6,6$; $p = 0,010$). По характеристикам здравоохранения по изучаемым группам можно отметить, что во III кластере обеспеченность врачами на 1000 населения минимальная ($4,3 \pm 0,3$), тогда как в IV кластере она в 1,2 раза выше ($5,0 \pm 0,47$). Однако эти показатели, как прочие рассмотренные в работе, не имели статистически значимых различий.

При исследованиях влияния на здоровье (на индивидуальном или групповом уровнях) к числу наи-

более важных факторов относят загрязнение среды обитания. В ходе анализа связей популяционного здоровья и статистических характеристик техногенной нагрузки в масштабе макрорегионов их значимость не доказана. Однако считаем целесообразным рассмотреть показатели антропогенного воздействия на среду обитания в СФО.

Начиная со второй половины XX века территория Сибири интенсивно развивается, особенно в южных таксонах, где создан мощный агропромышленный комплекс. В 2015 г. доля округа в общем объёме продукции промышленного производства РФ составила 11,8 %, в расчёте на душу населения произведено продукции на сумму 293,4 тыс. руб. Указанное выше определяет уровни выбросов вредных веществ в объекты окружающей среды. Среди субъектов РФ максимальные объёмы выбросов приходились на стационарные источники Красноярского края (2363,3 тыс. т/год), Кемеровской области (1349,5 тыс. т/год), Иркутской области (641,8 тыс. т/год). Из передвижных источников Новосибирской области в приземный слой атмосферы населённых пунктов поступало 278,3 тыс. т/год, что составило 41 % от общего объёма выбросов, в Красноярском крае – 269,4 тыс. т/год (лишь 10,2 % от общего объёма), в Алтайском крае – 235,5 тыс. т/год (47,5 % от общего объёма). При анализе средних

объёмов выбросов по рассматриваемым кластерам выявлено, что наиболее высокий уровень поступления характерен для IV кластера (965,6 тыс. т), минимальный – для II кластера (111,7 тыс. т). В I и IV кластерах в качестве причины загрязнения атмосферного воздуха преобладают стационарные источники, вклад которых составил 75,0 % и 77,8 % соответственно. В III кластере более значим вклад передвижных источников (61,2 %), а во II кластере соотношение валовых выбросов от передвижных и стационарных источников составило 60,7 % и 39,3 % соответственно.

Оценка водного фактора проведена по двум направлениям: во-первых, потребление воды на хозяйственно-питьевые, промышленных нужды; во-вторых, сброс сточных вод. Анализ данных свидетельствует о том, что на территориях I и IV кластеров расходы чистой воды и поступление в водные объекты сточных вод наибольшее. Однако необходимо отметить, что и потребление воды, и загрязнение сточными водами водоёмов и водотоков в этих кластерах имело большой разброс: так, максимальное использование свежей воды было отмечено в Красноярском крае (2175,6 млн м³), минимальное – в Республике Алтай (8,2 млн м³) при показателях сброса сточных вод в этих регионах, соответственно, 2489,0 и 8 млн м³. С учётом численности населения ранги этих территорий остаются прежними: в Республике Алтай – 1-й ранг (расход воды – 0,03 тыс. м³ на душу населения, объём сточных вод – 0,04 тыс. м³ на душу населения), Красноярский край – 12-й ранг (0,76 и 0,87 тыс. м³ на душу населения соответственно). Подчеркнём также, что кластеры различаются по удельному весу проб воды в распределительной сети, не соответствующей гигиеническим нормативам: в I кластере 20,5 % – по санитарно-химическим требованиям, 3,6 % – по микробиологическим требованиям; во II кластере – 3,5 и 3,2 % соответственно; в III кластере – 14,1 и 2,2 % соответственно; в IV кластере – 13,2 и 1,5 % соответственно.

Состояние почвы на территориях муниципальных образований оценивали по данным наблюдений Центров гигиены и эпидемиологии субъектов РФ. Наибольшее число нестандартных проб по микробиологическим показателям в зоне влияния промышленных предприятий, транспортных магистралей, в местах применения пестицидов и минеральных удобрений выявлено в Алтайском крае (II кластер) и в селитебной зоне I кластера. В IV кластере отмечается высокое химическое и биологическое загрязнение как вблизи промышленных площадок, так и в селитебной зоне. Для почвы III кластера в большей степени характерно выявление проб, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-гигиеническим требованиям, отобранных в зонах влияния индустриальных объектов и автомагистралей.

Рассчитаны коэффициенты корреляции между показателями потерь здоровья и рассмотренными факторами среды обитания, позволяющие связывать состояние здоровья с влиянием внешних условий и выявлять наиболее значимые. Так, СОПЖ ассоциирована в первую очередь с экономическими показате-

лями: среднедушевым доходом ($r = 0,58$; $p = 0,046$); удельным весом лиц с доходом ниже прожиточного минимума ($r = -0,68$; $p = 0,012$); обеспеченностью стационарными койками ($r = -0,61$; $p = 0,037$). Заболеваемость во всех возрастных группах ассоциирована с величиной валовых выбросов вредных веществ в атмосферный воздух (у детей $r = 0,83$, $p = 0,001$; у подростков $r = 0,96$, $p = 0,00$; у взрослых $r = 0,87$, $p = 0,000$). Кроме того, следует отметить, что заболеваемость детского населения имеет обратную корреляционную связь с удельным весом лиц с доходом ниже прожиточного минимума ($r = -0,71$; $p = 0,006$) и среднедушевым доходом ($r = -0,58$; $p = 0,049$). Выявленные статистические зависимости нельзя считать доказанными причинно-следственными связями, так как они носят вероятностный характер. Именно так расценивают зависимости популяционного здоровья и факторов среды обитания, выявленные с помощью статистических методов, многие исследователи [3, 11, 14]. Вместе с тем считается, что регрессионно-корреляционные связи между изучаемыми явлениями позволяют найти ключевые индикаторы, которые следует учитывать для оценки эффективности внедрения различных социальных программ, направленных на сохранение здоровья и улучшение качества жизни населения [6, 14, 16, 17].

Некоторые показатели, рассматриваемые нами как условия жизнедеятельности, тоже имеют между собой статистические значимые связи. Так, среднедушевой доход зависит от валового регионального продукта ($r = 0,88$; $p = 0,000$); связан с объёмом сбрасываемых сточных вод ($r = 0,57$; $p = 0,047$), а также с удельным весом лиц с доходом ниже прожиточного минимума ($r = -0,81$; $p = 0,002$). Валовой региональный продукт, основной индикатор экономического развития территорий, ассоциирован с экологическими характеристиками: объёмом сточных вод, сбрасываемых в водоёмы ($r = 0,59$; $p = 0,044$), и выбросов, поступающих в атмосферный воздух от стационарных источников ($r = 0,60$; $p = 0,035$).

Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения на уровне макрорегиона позволила обосновать иерархию наиболее значимых факторов. Более 98 % экологически обусловленной компоненты заболеваемости ассоциировано с величиной валовых выбросов вредных веществ в атмосферный воздух (вклад составил 69 %), обеспеченностью населения врачами (12,6 %) и стационарными койками (6,7 %), валовым региональным продуктом (6,5 %), расходом чистой воды (3 %) и среднедушевым доходом (0,8 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многолетние данные практического здравоохранения и научные исследования на территории Сибири позволили определить основные медицинские и социальные проблемы региона, выявить факторы риска и обозначить возможности управления ими [2, 6, 9]. Опираясь на риск-ориентированный подход, сегодня наиболее востребованными в СФО являются следующие стратегии: медико-экологическая, противозидемическая и информационная.

Результаты наших исследований позволили предложить на уровне макрорегиона индикаторы санитарно-эпидемиологического благополучия. К числу наиболее информативных признаков, характеризующих среду обитания, отнесены: экономические показатели (ВРП, среднедушевой доход, доля лиц с низким доходом); характеристики воздействия на окружающую среду (валовые выбросы в атмосферный воздух и расход чистой воды). Индикаторами эффекта могут служить показатели СОПЖ и заболеваемости детей и подростков.

Проведённый анализ статистических данных и отечественного и международного опыта в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия позволил выявить некоторые региональные различия. К числу наиболее интересных фактов можно отнести выделение в отдельный кластер Алтайского края, где регистрируются наиболее высокие индикаторы, характеризующие как позитивные (самая высокая в СФО СОПЖ), так и негативные тенденции в популяционном здоровье (высокая заболеваемость), которые на сегодня не могут получить однозначного объяснения, но определяют направление дальнейших исследований. Одним из результатов работы является вывод о том, что нынешнее распределение ресурсов медицинской помощи не учитывает все важные потребности в области здравоохранения регионов, что подтверждено не только высокими показателями потерь здоровья, но и низкой укомплектованностью медицинскими кадрами. Как показывает опыт Франции, Германии, Нидерландов [18], Великобритании [16], требуется более оптимальное использование ресурсов в первичной медико-санитарной помощи. Кроме того, необходимо более эффективное использование уже имеющихся информационных массивов, характеризующих как состояние здоровья, так и физико-химические и социально-экономические условия среды обитания.

Следует отметить, что выбор индикаторов эффекта традиционен для российской медико-профилактической школы и соответствует основной национальной задаче – сбережению здоровья подрастающего поколения. Анализ данных диспансеризации детского населения, представленный в работе А.А. Баранова с соавторами, показал, что лишь треть детей можно считать здоровыми [1]. Установлено, что значительные колебания в показателях частоты здоровых детей и детей, имеющих функциональные нарушения и хронические заболевания, по субъектам РФ определяется качеством и доступностью медицинской помощи на региональном уровне [1]. К зонам риска по данным показателям отнесены, в числе прочих, субъекты РФ, входящие в СФО. Следует отметить, что большинство территорий СФО считаются неблагоприятными и по некоторым другим показателям: частоте онкологических заболеваний, бронхиальной астмы и аллергического ринита [3], состоянию факторов среды обитания, повышению уровню медико-демографических потерь, ассоциированных с факторами среды обитания [4].

Представленные в статье материалы позволяют нам сконцентрировать внимание на медико-экологи-

ческой стратегии. В связи с высоким риском для здоровья населения СФО, обусловленным длительным химическим загрязнением, в рамках данной стратегии необходимы следующие действия: во-первых, контроль и диагностика техногенного и эпидемиологического рисков, восстановление среды обитания и реабилитация здоровья человека; во-вторых, прогноз, оценка, минимизация последствий (в идеале – предотвращение); в-третьих, ликвидация зон высокого риска как природного, так и техногенного характера. Важнейшим обстоятельством успешности данной стратегии на популяционном уровне является создание условий для её реализации на основе вовлечения в этот процесс законодательных, государственных, экономических и общественных механизмов [2, 11, 14, 15]. Данная стратегия имеет ключевое значение для снижения массовой неинфекционной заболеваемости и смертности, так как обеспечивает снижение уровня факторов риска в популяции. Существует опыт применения этой стратегии для минимизации риска патологии щитовидной железы, кардиоваскулярных заболеваний и др. [6, 7, 12, 17].

В заключение следует отметить, что для успешной реализации профилактических стратегий важным этапом является разработка комплекса решений по эффективному использованию имеющихся в регионе ресурсов (финансовых, кадровых, медицинских, реабилитационных). Адекватная оценка собственных возможностей, обоснованное привлечение дополнительных ресурсов, их распределение и приведение в соответствие с реализуемыми стратегиями позволяют достичь цели по сохранению здоровья населения.

Источник финансирования

Работа не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Устинова Н.В., Антонова Е.В. Оценка качества проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – № 25 (1). – С. 23–29. doi: 10.18821/0869-866X-2017-25-1-23-29.
2. Ефимова Н.В. Медико-экологические проблемы: ретроспективный анализ на примере Иркутской области // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 3-1 (91). – С. 57–61.
3. Любошенко Т.М. Изучение распространенности вторичных иммунодефицитов среди населения РФ с помощью кластерного анализа // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 553.
4. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Май И.В., Андреева Е.Е. Кластерная систематизация параметров санитарно-эпидемиологического благополучия населения регионов Российской Федерации и городов федерального значения // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 1 (13). – С. 4–14.

5. Официальные статистические показатели [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2016/bul_dr.rar (дата обращения 25.03.2017).

6. Рукавишников В.С., Ефимова Н.В., Голубинский Е.П., Марамонович А.С., Косилко С.А., Калиновский А.И., Родзиковский А.В., Безгоднов И.В. Современные проблемы медико-биологической и экологической безопасности Иркутской области // *Акта Biomedica Scientifica*. – 2007. – № 6. – С. 6–12.

7. Савченков М.Ф., Селятицкая В.Г., Колесников С.И., Аюшеева Т.Д., Бишарова Г.И., Бровина Ф.Я., Ведерников В.А., Герасимова И.Ш., Захаренко Р.В., Карчевский А.Н., Кривошапкин В.Г., Кузьминова О.И., Кузнецова И.Ю., Лутов Ю.В., Макаров О.А., Мануева Р.С., Манчук В.Т., Маторова Н.И., Муратов В.В., Муратова Н.М., Никитина И.Л., Новиков Ю.В., Одинцов С.В., Осокина И.В., Охремчук Л.В., Пальчикова Н.А., Петерсон В.Д., Прусакова А.В., Рютина Т.И., Рябкова В.А., Савватеева В.Г., Савченкова С.В., Самбуйев Д.Ц., Седов В.Ю., Селиверстова Т.Г., Серебренникова О.А., Скосырева Г.А., Тимофеев Г.А., Тристан Л.Л., Федорова М.А., Филиппов Е.С., Чхенкели В.А., Чхенкели Г.Д. Йод и здоровье населения Сибири. – Новосибирск: СО РАМН, 2002. – 287 с.

8. Сборник статистических и аналитических материалов. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа / Под ред. О.В. Стрельченко. – 2016. – Вып. 15. – 272 с.

9. Степаненко Л.А., Савченков М.Ф., Ильина С.В., Анганова Е.В., Савилов Е.Д. Оценка состояния иммунной системы детского населения, как маркера техногенного загрязнения окружающей среды // *Гигиена и санитария*. – 2016. – № 12 (95). – С. 1129–1133. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-12-1129-1133.

10. Bellis MA, Jarman I, Downing J, Perkins C, Beynon C, Hughes K, Lisboa P. (2012). Using clustering techniques to identify localities with multiple health and social needs. *Health Place*. 18 (2), 138-143. doi: 10.1016/j.healthplace.2011.08.003.

11. Cometto G, Campbell J. (2016). Investing in human resources for health: beyond health outcomes. *Hum Resour Health*, 14-51. doi: 10.1186/s12960-016-0147-2.

12. Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. (2015). Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 12, 627-642. doi: 10.1038/nrcardio.2015.152.

13. Gattone S, Di Battista T. (2011) Adaptive cluster sampling with a data driven stopping rule. *Stat Methods Appl*, 20, 1-21. doi: 10.1007/s10260-010-0149-5.

14. Grandjean P, Bellanger M. (2017) Calculation of the disease burden associated with environmental chemical exposures: application of toxicological information in health economic estimation. *Environ Health*, 16, 123.

15. Kasman A, Duman YS. (2015). CO2 emissions, economic growth, energy consumption, trade, and urbanization in new EU member and candidate countries: A panel data analysis. *Economic Modelling*, 44, 97-103. doi: 10.1016/j.econmod.2014.10.022.

16. Kontopantelis E, Mamas MA, van Marwijk H, Ryan AM, Bower P, Guthrie B, Doran T. (2018). Chronic morbidity, deprivation and primary medical care spending

in England in 2015-16: a cross-sectional spatial analysis. *BMC Med*, 16 (1), 19. doi: 10.1186/s12916-017-0996-0.

17. Semenza JC, Lindgren E, Balkanyi L, Espinosa L, Almqvist MS, Penttinen P, Rocklov J. (2016). Determinants and drivers of infectious disease threat events in Europe. *Emerg Infect Dis*, 22 (4), 581-589. doi: 10.3201/eid2204.

18. Van de Ven WPMM, Beck K, van de Voordec C, Wassem J, Zmora I. (2007). Risk adjustment and risk selection in Europe: 6 years later. *Health Policy*, 83 (2-3), 162-179. doi: 10.1016/j.healthpol.2006.12.004.

REFERENCES

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaia RN, Baibarina EN, Chumakova OV, Antonova EV. (2017). The evaluation of quality of implementation of preventive medical examinations of underage persons in the Russian Federation [Otsenka kachestva provedeniya profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov nesovershennoletnikh v Rossiyskoy Federatsii]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*, 25 (1), 23-29. doi: 10.18821/0869-866X-2017-25-1-23-29. (In Russ.)

2. Efimova NV. (2013). Problems of environmental health: retrospective analysis on the example of Irkutsk oblast [Mediko-ekologicheskie problemy: retrospektivnyy analiz na primere Irkutskoy oblasti]. *Acta Biomedica Scientifica*, 3-1 (91), 57-61. (In Russ.)

3. Lyuboshenko TM. (2014). The prevalence of secondary immune deficiency among the population of the Russian Federation with the help of cluster analysis [Izuchenie rasprostranennosti vtorichnykh immunodefitsitov sredi naseleniya RF s pomoshch'yu klasternogo analiza]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (3), 553. (In Russ.)

4. Onishchenko GG, Zaytseva NV, May IV, Andreeva EE. (2016). Cluster systematization of the parameters of sanitary and epidemiological welfare of the population in the regions of the Russian Federation and the federal cities [Klasternaya sistematzatsiya parametrov sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya regionov Rossiyskoy Federatsii i gorodov federal'nogo znacheniya]. *Analiz riska zdorov'yu*, 1 (13), 4-14. (In Russ.)

5. Official statistical indicators [Ofitsial'nye statisticheskie pokazateli]. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2016/bul_dr.rar (date of access 25.03.2017). (In Russ.)

6. Rukavishnikov VS, Efimova NV, Golubinskiy EP, Maramovich AS, Kosilko SA, Kalinovskiy AI, Rodzikovskiy AV, Bezgodov IV. (2007). Contemporary problems of medical-biological and ecological safety of Irkutsk region [Sovremennye problemy mediko-biologicheskoy i ekologicheskoy bezopasnosti Irkutskoy oblasti]. *Acta Biomedica Scientifica*, (6), 6-12. (In Russ.)

7. Savchenkov MF, Selyatitskaya VG, Kolesnikov SI, Ayusheeva TD, Bisharova GI, Brovina FYa, Vedernikov VA, Gerasimova ISh, Zakharenko RV, Karchevskiy AN, Krivo-shapkin VG, Kuzminova OI, Kuznetsova IYu, Lutov YuV, Makarov OA, Manueva VA, Manchuk VT, Matorova NI, Muratov VV, Muratova NM, Nikitina IL, Novikov YuV, Odintsov SV, Osokina IV, Okhremchuk LV, Palchikova NA, Peterson VD, Prusakova AV, Rytina TI, Ryabkova VA, Savvateeva VG, Savchenkova SV, Sambuev DTs, Sedov VYu,

Seliverstova TG, Serebrennikova OA, Skosyreva GA, Timofeev GA, Tristan LL, Fedorova MA, Filippov ES, Chkhenkeli VA, Chkhenkeli GD. (2002). Iodine and health of the population of Siberia (2002). Iodine and health of the population of Siberia [Yod i zdorov'e naseleniya Sibiri]. Novosibirsk, 287 p. (In Russ.)

8. Strelchenko OV. (ed.). (2016). Collection of statistical and analytical materials. The main indicators of public health and health of the Siberian Federal District [Sbornik statisticheskikh i analiticheskikh materialov. Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya i zdravookhraneniya Sibirskogo federal'nogo okruga], 15, 272 p. (In Russ.)

9. Stepanenko LA, Savchenkov MF, Ilyina SV, Anganova EV, Savilov ED. (2016). The assessment of the immune status of the children population as a marker of technogenic pollution of the environment [Otsenka sostoyaniya immunnogo sistema detskogo naseleniya, kak markera tekhnogennogo zagryazneniya okruzhayushchey sredy]. *Gigiena i sanitariya*, 12 (95), 1129-1133. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-12-1129-1133. (In Russ.)

10. Bellis MA, Jarman I, Downing J, Perkins C, Beynon C, Hughes K, Lisboa P. (2012). Using clustering techniques to identify localities with multiple health and social needs. *Health Place*. 18 (2), 138-143. doi: 10.1016/j.healthplace.2011.08.003.

18. Van de Ven WPMM, Beck K, van de Voordec C, Wasem J, Zmora I. (2007). Risk adjustment and risk selection in Europe: 6 years later. *Health Policy*, 83 (2-3), 162-179. doi: 10.1016/j.healthpol.2006.12.004.

11. Cometto G, Campbell J. (2016). Investing in human resources for health: beyond health outcomes. *Hum Resour Health*, 14-51. doi: 10.1186/s12960-016-0147-2.

12. Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. (2015). Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 12, 627-642. doi: 10.1038/nrcardio.2015.152.

13. Gattone S, Di Battista T. (2011) Adaptive cluster sampling with a data driven stopping rule. *Stat Methods Appl*, 20, 1-21. doi: 10.1007/s10260-010-0149-5.

14. Grandjean P, Bellanger M. (2017) Calculation of the disease burden associated with environmental chemical exposures: application of toxicological information in health economic estimation. *Environ Health*, 16, 123.

15. Kasman A, Duman YS. (2015). CO2 emissions, economic growth, energy consumption, trade, and urbanization in new EU member and candidate countries: A panel data analysis. *Economic Modelling*, 44, 97-103. doi: 10.1016/j.econmod.2014.10.022.

16. Kontopantelis E, Mamas MA, van Marwijk H, Ryan AM, Bower P, Guthrie B, Doran T. (2018). Chronic morbidity, deprivation and primary medical care spending in England in 2015-16: a cross-sectional spatial analysis. *BMC Med*, 16 (1), 19. doi: 10.1186/s12916-017-0996-0.

17. Semenza JC, Lindgren E, Balkanyi L, Espinosa L, Almqvist MS, Penttinen P, Rocklöv J. (2016). Determinants and drivers of infectious disease threat events in Europe. *Emerg Infect Dis*, 22 (4), 581-589. doi: 10.3201/eid2204.

Сведения об авторах

Савченков Михаил Федосович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры общей гигиены, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: mfs36@mail.ru)

Ефимова Наталья Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований, ФБГНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел. (3955) 55-40-85; e-mail: medecolab@inbox.ru)

Information about the authors

Mikhail F. Savchenkov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Professor at the Department of General Hygiene, Irkutsk State Medical University; Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: mfs36@mail.ru)

Natalya V. Efimova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Environmental and Hygienic Researches, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, P.O.B. 1170; tel. (3955) 55-40-85; e-mail: medecolab@inbox.ru)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.24

УДК 616.98:578.825.13(571.53)

Боброва Н.К., Зоркальцева Е.Ю.

Редкий случай висцеральной формы инфекционного мононуклеоза в Иркутской области

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(663049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Резюме

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) вызывается вирусами семейства *Herpes viridae*. В настоящее время большинство исследователей отводят ведущую роль вирусу Эпштейна – Барр. В настоящее время не существует единой клинической классификации ИМ, но многие авторы признают висцеральную форму как тяжёлое атипичное течение, при котором наблюдается полиорганное поражение. В статье приведено описание клинического случая ИМ у пациентки 28 лет, обратившейся за медицинской помощью с жалобами на повышение температуры до 39 °С, слабость в ногах и руках, снижение веса. Получала лечение симптоматическое амбулаторно. Через 2 месяца на фоне ухудшения состояния госпитализирована в инфекционную больницу с выраженными симптомами интоксикации, лимфопролиферативным синдромом, явлениями миокардита, перикардита, гепатита, полинейропатии с квадрипарезом, гипохромной анемии, тромбоцитопении. Консультирована онкологом, при обследовании диагностирован рак шейки матки. Получено лабораторное подтверждение – обнаружение ДНК вируса Эпштейна – Барр в крови. На фоне противовирусной терапии через неделю достигнут регресс клинических симптомов. Пациентка переведена в онкологический стационар для лечения онкологического заболевания. Рекомендуется обследовать пациентов с высокой лихорадкой неясной этиологии на ИМ для своевременного назначения этиотропной терапии.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна – Барр

Для цитирования: Боброва Н.К., Зоркальцева Е.Ю. Редкий случай висцеральной формы инфекционного мононуклеоза в Иркутской области. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 164-167, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.24.

Rare case of Visceral form of Infectious Mononucleosis in Irkutsk Region

Bobrova N.K., Zorkaltseva E.Yu.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Abstract

Infectious mononucleosis (MI) is caused by the *Herpes viridae* family of viruses. Currently, most researchers assign a leading role to the Epstein-Barr virus. In present time there are no unified clinical classification of infection mononucleosis, but many authors recognize the visceral form which involves cardiovascular system, adrenal glands, lungs, central neural system and others organs. The article describes a clinical case of MI in the 28-year-old patient. She applied for medical help with complaints of fever up to 39 °C, weakness in the legs and arms, weight loss and received symptomatic treatment on an outpatient department. After 2 months on the background of deterioration, she was hospitalized in an infectious diseases hospital with severe symptoms of intoxication, lymphoproliferative syndrome, myocarditis, pericarditis, hepatitis, polyneuropathy with quadriparesis, hypochromic anemia, thrombocytopenia. She was consulted by an oncologist and diagnosed with cervical cancer. Laboratory confirmation was obtained – Epstein-Barr virus was detected in the blood. Against the background of antiviral therapy, a regression of clinical symptoms was achieved in a week. The patient was transferred to a oncological hospital. It is recommended to examine patients with high fever of unknown etiology on myocardial infarction for the timely appointed etiotropic therapy.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus

For citation: Bobrova N.K., Zorkaltseva E.Yu. Rare case of visceral form of infectious mononucleosis in Irkutsk region. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 164-167, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.24.

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) вызывается вирусами семейства *Herpes viridae*. В настоящее время

большинство исследователей отводят ведущую роль вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ), но доказана этиоло-

гическая роль цитомегаловируса 5-го типа, вируса герпеса 6-го типа, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов [11, 12]. Установлена роль ВЭБ в развитии онкологических, аутоиммунных, неврологических, иммунодефицитных состояний [1, 5, 6, 10].

По данным различных авторов, около 90 % населения земного шара в возрасте старше 40 лет инфицированы ВЭБ. Около 50 % населения переносят инфекцию в подростковом возрасте (14–18 лет) [7, 8]. У лиц старше 30–40 лет заболевание протекает бессимптомно в 60–80 % случаев, и только у 20–30 % наблюдаются клинически манифестные формы, а в 15–25 % случаев – хроническое или рецидивирующее течение [1, 4, 15].

В настоящее время не существует единой клинической классификации ИМ, но многие авторы признают висцеральную форму как тяжёлое атипичное течение, когда в инфекционный процесс вовлекаются сердечно-сосудистая система, надпочечники, лёгкие, центральная нервная система и другие жизненно важные органы [4, 6, 8, 13]. Висцеральная форма не описана в доступной нам литературе [2, 4, 7, 8, 14].

Приводим описание клинического случая, отражающего особенности течения и трудности диагностики ИМ в старших возрастных группах (20–30 лет).

Пациентка М., 28 лет, поступила в Иркутскую областную инфекционную клиническую больницу (ИОИКБ) 22.09.2013 г. с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр (39 °С), слабость в ногах и руках, снижение веса. Из анамнеза болезни установлено, что женщина заболела в июле 2013 г., обратилась за медицинской помощью в районную больницу по месту жительства. Первые симптомы заболевания проявлялись повышением температуры до 39 °С, сопровождающимся ознобами, потливостью, насморком, болью в горле, сухим кашлем. Затем появились боли в области сердца, сердцебиение, одышка, нарастала общая слабость. Температура сохранялась на фебрильных цифрах 38–39 °С. В последующем пациентка стала отмечать онемение, боли и слабость в руках и ногах. При обследовании по месту жительства был диагностирован миокардит, инфекционно-аллергическая полинейропатия с умеренно выраженным квадрипарезом.

В процессе комплексного обследования в сентябре 2013 г. был диагностирован рак шейки матки (с гистологическим подтверждением). Пациентка была направлена в Иркутский областной онкологический диспансер, после консультации была переведена на обследование в инфекционную больницу.

При поступлении в ИОИКБ: температура 39 °С, состояние расценено как тяжёлое, тяжесть состояния обусловлена синдромом интоксикации, поражением сердечно-сосудистой и нервной систем. Объективные данные: сознание ясное; пациентка вялая, астеничная; гипотрофия 2-й степени. Кожные покровы бледные, влажные, на губах герпетические высыпания. Отмечается пастозность и гиперемия лица. Периферические лимфатические узлы переднешейной, заднешейной, подмышечной групп мелкие, безболезненные. При аускультации в

лёгких дыхание жёсткое, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, слабый систолический шум на верхушке. Артериальное давление 105/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 86 в минуту. Зев умеренно гиперемирован, миндалины не увеличены, налётов нет. Язык сухой, обложен белым налётом. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 1 см из-под края рёберной дуги, плотно-эластичной консистенции. Селезёнка доступна пальпации, эластической консистенции.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: лейкоциты $2,04 \times 10^9$, эритроциты $3,01 \times 10^{12}$, тромбоциты 74×10^9 , СОЭ 59 мм/ч. Биохимический анализ крови: АЛТ 149,6 ЕД/л. В крови с помощью ПЦР обнаружена ДНК вируса Эпштейн – Барр. УЗИ органов брюшной полости: незначительная гепато- и спленомегалия, умеренные диффузные изменения в печени, выраженная внутри- и забрюшинная лимфоаденопатия.

Эхокардиография: гидроперикард (объём жидкости около 100 мл). 30.09.2013 г. больной был установлен диагноз «инфекционный мононуклеоз», назначено лечение: ацикловир 250 мг 3 раза в день внутривенно, виферон 10000000 ЕД 2 раза в день в свечах, патогенетическая и симптоматическая терапия.

С 7.10.2013 г. у пациентки отмечена положительная динамика в виде снижения температуры до 37 °С, исчезновения болей в мышцах, головной боли и слабости. Для дальнейшего лечения в онкологическом диспансере больная с улучшением состояния выписана из стационара.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы наблюдали пациентку, у которой на фоне выраженных симптомов интоксикации, лимфопролиферативного синдрома уже на первой неделе заболевания развились поражения сердца (миокардит, перикардит), печени (гепатит с минимальной ферментативной активностью), центральной нервной системы (полинейропатия с квадрипарезом). В процессе обследования диагностирован рак шейки матки, появились осложнения – гипохромная анемия, тромбоцитопения. ИМ диагностирован через 3 месяца от начала заболевания на основании клинических проявлений с лабораторным подтверждением – обнаружение ДНК ВЭБ в крови.

Выраженность симптомов интоксикации, лимфопролиферативного синдрома, вовлечение в процесс сердца, печени, центральной нервной системы, развитие осложнений позволили нам расценить данный клинический случай как подострое тяжёлое течение висцеральной формы ИМ на фоне онкологического заболевания – рака шейки матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые описан уникальный случай висцеральной формы ИМ с сопутствующим онкологическим заболеванием. На фоне противовирусной терапии наблюдали регресс клинических симптомов.

Необходимо обследовать пациентов с высокой лихорадкой неясной этиологии на ИМ для своевременного назначения этиотропной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаченко И.В. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей // *Детские инфекции*. – 2011. – Т. 3. – № 1. – С. 7–10.
2. Баранова И.П., Курмаева Д.Ю. Клинико-лабораторная характеристика гепатита при инфекционном мононуклеозе // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 23–31.
3. Баранова И.П., Курмаева Д.Ю., Лесина О.Н. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания // *Детские инфекции*. – 2010. – № 4. – С. 25–28.
4. Боброва Н.К., Лемешевская М.В., Бурданова Т.М. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза у взрослых // *Журнал инфекционной патологии*. – 2012. – Т. 19, № 1-2. – С. 24–25.
5. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2008. – 142 с.
6. Климова Р.Р. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной вирусной инфекцией // *Педиатрия*. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 32–35.
7. Краснов М.В., Стекольников И.А., Боровкова М.Г., Андреева А.В. Инфекционный мононуклеоз у детей // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 1-2. – С. 24–26.
8. Львов Н.Д., Дудкина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна – Барр вирусной инфекции // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2013. – № 3. – С. 24–33.
9. Green M, Michaels MG. (2013). Epstein – Barr virus infection and posttransplantlymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*, 13, 41-54. doi: 10.1111/ajt.12004.
10. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang J-S (2003). Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*, 349, 1324-1332.
11. Krupka JA, Samelska K, Tomasik A, Stelmaszczyk-Emmel A, Pawelec K. (2017) Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBV and CMV antibodies in a three-year-old girl. *Cent Eur J Immunol*, 42 (2), 210-212. doi: 10.5114/ceji.2017.69364.
12. Lang D, Vornhagen R, Rothe M, Hinderer W, Sonneborn HH, Plachter B. (2001). Cross-reactivity of Epstein-Barr Virus-specific immunoglobulin M antibodies with cytomegalovirus antigens containing glycine homopolymers. *Clin Diagn Lab Immunol*, 8, 747-756.
13. Luzuriaga K, Sullivan L. (2010). Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*, 362, 1993-2000. doi: 10.1056/NEJMcp1001116.
14. Peter J, Ray G. (1998). Infectious mononucleosis. *Pediatr Rev*, 19 (8), 276-279.
15. Sakamoto V, Mariya V, Kubo K. (2012). Quantification of Epstein-Barr virus DNA is helpful for evaluation of

chronic active Epstein-Barr virus infection. *Tohoku J Exp Med*, 227 (4), 307-311.

REFERENCES

1. Babachenko IV. (2011). Age-related features and optimization of the diagnosis of chronic herpes virus infections in frequently ill children [Vozrastnye osobennosti i optimizatsiya diagnostiki khronicheskikh herpesvirusnykh infektsiy u chasto boleyushchikh detey]. *Detskie infektsii*. 3 (1), 7-10. (In Russ.)
2. Baranova IP, Kurmaeva DYU. (2012). Clinical and laboratory characteristics of hepatitis in infectious mononucleosis [Kliniko-laboratornaya kharakteristika gepatita pri infektsionnom mononukleoze]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*, 22 (2), 23-31. (In Russ.)
3. Baranova IP, Kurmaeva DYU, Lesina ON. (2010). Clinical features of infectious mononucleosis depending on the age and etiology of the disease [Klinicheskie osobennosti infektsionnogo mononukleoz v zavisimosti ot vozrasta i etiologii zabolovaniya]. *Detskie infektsii*, (4), 25-28. (In Russ.)
4. Bobrova NK, Lemeshevskaya MV, Burdanova TM. (2012). Clinical picture of infectious mononucleosis in adults [Klinicheskaya kartina infektsionnogo mononukleoz u vzroslykh]. *Zhurnal infektsionnoy patologii*, 19 (1-2), 24-25. (In Russ.)
5. Bokovoy AG. (2008). Herpes viral infections in children [*Herpesvirusnye infektsii u detey*]. Moskva, 142 p. (In Russ.)
6. Klimova RR. (2014). Frequency of detection markers of herpes viral infections in frequently ill children with acute respiratory viral infection [Chastota obnaruzheniya markerov herpesvirusnykh infektsiy u chasto boleyushchikh detey s ostroy respiratornoy virusnoy infektsiyey]. *Pediatriya*, 93 (1), 32-35. (In Russ.)
7. Krasnov MV, Stekolshchikova IA, Borovkova MG, Andreeva AV. (2015). Infectious mononucleosis in children [Infektsionnyy mononukleoz u detey]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (1-2), 24-26. (In Russ.)
8. Lvov ND, Dudkina EA. (2013). Key questions in diagnostics of Epstein-Barr viral infection [Klyuchevye voprosy diagnostiki Epshteyna – Barr virusnoy infektsii]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, (3), 24-33. (In Russ.)
9. Green M, Michaels MG. (2013). Epstein – Barr virus infection and posttransplantlymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*, 13, 41-54. doi: 10.1111/ajt.12004.
10. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang J-S (2003). Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*, 349, 1324-1332.
11. Krupka JA, Samelska K, Tomasik A, Stelmaszczyk-Emmel A, Pawelec K. (2017) Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBV and CMV antibodies in a three-year-old girl. *Cent Eur J Immunol*, 42 (2), 210-212. doi: 10.5114/ceji.2017.69364.
12. Lang D, Vornhagen R, Rothe M, Hinderer W, Sonneborn HH, Plachter B. (2001). Cross-reactivity of Epstein-Barr Virus-specific immunoglobulin M antibodies

with cytomegalovirus antigens containing glycine homopolymers. *Clin Diagn Lab Immunol*, 8, 747-756.

13. Luzuriaga K, Sullivan L. (2010). Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*, 362, 1993-2000. doi: 10.1056/NEJMcp1001116.

14. Peter J, Ray G. (1998). Infectious mononucleosis. *Pediatr Rev*, 19 (8), 276-279.

15. Sakamoto V, Mariya V, Kubo K. (2012). Quantification of Epstein-Barr virus DNA is helpful for evaluation of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Tohoku J Exp Med*, 227 (4), 307-311.

Сведения об авторах

Боброва Наталия Константиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулёза и инфекционных болезней, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: nataliabobrova2016@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0003-1298-1646>

Зоркальцева Елена Юльевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой туберкулёза и инфекционных болезней, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: zorkaltsewa@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-9449-7577>

Information about the authors

Nataliya K. Bobrova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Tuberculosis and Infectious Diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: nataliabobrova2016@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0003-1298-1646>

Elena Yu. Zorkaltseva – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Tuberculosis and Infectious Diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: zorkaltsewa@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-9449-7577>

Подкаменный В.А.^{1,2}, Медведев В.Н.¹, Медведев А.В.¹, Ефанов Е.С.¹, Мутина А.Н.¹,
Фукс С.А.¹

Хирургическая коррекция аномального отхождения левой коронарной артерии от лёгочной артерии на работающем сердце

¹ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница»
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Резюме

Аномальное отхождение левой коронарной артерии от лёгочной артерии, или синдром Бланда – Уайта – Гарланда, – редкий врождённый порок сердца, при котором анатомически правильно сформированная левая коронарная артерия отходит от лёгочной. Большинство больных с данным пороком погибают от прогрессирующей левожелудочковой недостаточности в течение первого года жизни, а остальные могут внезапно погибнуть в подростковом или взрослом возрасте от острой коронарной недостаточности. Предложено несколько хирургических методов коррекции порока, но небольшое количество наблюдений не позволяют однозначно высказаться в пользу одного из методов выполнения операции. Представлено собственное наблюдение хирургической коррекции порока у подростка. На работающем сердце выполнено аортокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии и разобщение левой коронарной артерии от лёгочной артерии перевязкой с прошиванием ствола левой коронарной артерии на протяжении. Рассматривался вопрос о целесообразности перевязки гипертрофированных коллатералей между системами правой коронарной артерии и левой коронарной артерии с целью уменьшения конкурентного кровотока после выполнения шунтирования левой коронарной артерии. Наличие опыта выполнения операций коронарного шунтирования без искусственного кровообращения позволило выполнить операцию на работающем сердце.

Ключевые слова: аномальное отхождение левой коронарной артерии от лёгочной артерии, операция на работающем сердце

Для цитирования: Подкаменный В.А., Медведев В.Н., Медведев А.В., Ефанов Е.С., Мутина А.Н., Фукс С.А. Хирургическая коррекция аномального отхождения левой коронарной артерии от лёгочной артерии на работающем сердце. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 168-171, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.25.

Off-Pump Surgical Treatment of Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery

Podkamenniy V.A.^{1,2}, Medvedev V.N.¹, Medvedev A.V.¹, Efanov E.S.¹, Mutina A.N.¹,
Fuks S.A.¹

¹ Irkutsk Regional Clinical Hospital
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Abstract

An anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery, or Blund – White – Garland syndrome, is a rare congenital heart disease in which an anatomically correctly formed left coronary artery extends away from the pulmonary artery. Most patients with this defect die from progressive left ventricular failure during the first year of life, and the rest may suddenly die in adolescence or adulthood from acute coronary insufficiency. Several surgical methods of correction of the defect have been proposed, but a small number of observations do not allow one to express unequivocally in favor of one of the methods of performing the operation. We present our own observation of a surgical correction of a defect in a teenager. We performed off-pump aortocoronary bypass surgery of the anterior interventricular artery, and separation of the left coronary artery from the pulmonary artery by ligation, with the stitching of the left coronary artery. The issue of the expediency of tying hypertrophied collaterals between right coronary artery and left coronary artery systems was discussed with the purpose of reducing competitive blood flow after performing left coronary artery shunting. Experience in performing coronary artery bypass surgery without artificial circulation made it possible to perform an off-pump operation.

Key words: BWG-syndrome, surgical treatment, off-pump surgery

For citation: Podkamenniy V.A., Medvedev V.N., Medvedev A.V., Efanov E.S., Mutina A.N., Fuks S.A. Off-pump surgical treatment of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 168-171, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.25.

Аномалии коронарных артерий относятся к редким врождённым порокам сердца. По данным R. Alexander, частота различных типов врождённых

аномалий коронарных артерий составляет 0,3 % от общего числа аутопсий [2].

Одним из некоторых вариантов врождённой аномалии коронарных артерий является аномальное отхождение левой коронарной артерии от лёгочного ствола (ALCAPA – anomalous left coronary artery from the pulmonary artery), или синдром Бланда – Уайта – Гарланда. По данным ангиокардиографических исследований, ALCAPA наблюдается у 0,26 % больных с врождёнными пороками сердца [3]. Первое описание ALCAPA принадлежит H.St.J. Brooks (1886). Позднее E. Bland, P.D. White и J. Garland сформулировали клинические и электрокардиографические признаки ALCAPA и описали их как BWG-синдром [4]. Существует несколько хирургических методов коррекции порока, но небольшое количество наблюдений не позволяет однозначно высказаться в пользу одного из методов выполнения операции. Приводим собственное наблюдение операции коронарного шунтирования (КШ) на работающем сердце у подростка с ALCAPA.

Больная 3, 15 лет, госпитализирована в отделение кардиохирургии № 2 ГБУЗ ИОКБ. Жалоб не предъявляет. Из анамнеза известно, что при проведении диспансеризации в школе на ЭКГ выявлена депрессия сегмента ST в 5-м и 6-м грудных отведениях, а по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) – дилатация левых отделов сердца, недостаточность митрального клапана и повышение давления в правом желудочке (ПЖ) до 61 мм рт. ст.

При плановом обследовании в отделении, по данным ЭхоКГ, выявлено, что левая коронарная артерия (ЛКА) визуализируется в обычном месте, ствол достоверно не дифференцируется, видны два параллельных ствола диаметром 0,4–0,6 см с утолщёнными, гиперэхогенными и неровными стенками. Правая коронарная артерия (ПКА) визуализируется в обычном месте, имеет диаметр до 0,65 см, стенки утолщены, гиперэхогенные, неровные. Фиброзное кольцо митрального клапана 3,0 см, створки тонкие, не изменены. Определяется регургитация в левое предсердие 2-й степени, «vena contracta» 0,5 см. Размеры левого предсердия 3,5 × 4,7 × 3,7 см. Размеры левого желудочка: конечно-систолический размер 3,2 см, конечно-диастолический размер 5,6 см, конечно-систолический объём 41 мл, конечно-диастолический объём 154 мл, ударный объём 113 мл, фракция выброса (Teichholz) 73 %. Лёгочная артерия (ЛА): диаметр ствола 1,6–1,8 см на уровне фиброзного кольца, створки клапана ЛА тонкие, не изменены. Расчётное давление в правом желудочке 60 мм рт. ст.

Получены следующие данные кардиокоронарографии (ККГ). При ревизии зондом и при аортографии над клапанном во второй косой проекции ЛКА не визуализируется. ПКА отходит от правого коронарного синуса, на всём протяжении гиперплазирована, диаметр начальных отделов до 6 мм. ПКА ретроградно через коллатерали заполняет бассейн ЛКА, которая отходит от ствола ЛА. Выявляется массивный сброс контрастированной крови из устья ЛКА в ЛА. Давление в правом предсердии 6-0-2 мм рт. ст., в правом желудочке – 64-0-24 мм рт. ст., в стволе ЛА – 49-17-29 мм рт. ст., в левом желудочке – 122-0-23 мм рт. ст. На рисунке 1 представлены данные ККГ.



Рис. 1. Данные кардиокоронарографии. Правая коронарная артерия ретроградно через коллатерали заполняет бассейн левой коронарной артерии.

Fig. 1. Data of coronary angiography. Right coronary artery retrogradely through collaterals fills the pool of left coronary artery.

Операция выполнена доступом из срединной стернотомии без искусственного кровообращения на «работающем сердце». На рисунках 2 и 3 представлены интраоперационные данные. ПКА увеличена в размерах до 8–9 мм, ЛКА – до 3–4 мм, на верхушке сердца выраженные коллатерали между системой ПКА и ЛКА. На ЛА отмечается систолическое дрожание. Выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ) передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в межжелудочковом сегменте. Время окклюзии – 8 минут. При выполнении дистального анастомоза использовался стабилизатор Acrobat SUV (Maquet, Getinge Group, Германия) и сдуватель Axius Blower/Mister (Maquet, Getinge Group, Германия). Временную окклюзию ПМЖА осуществляли с помощью Ethilooop (Ethicon), внутрикоронарные шунты не применялись. Выполнено разобщение ЛКА от ЛА перевязкой с прошиванием ствола ЛКА на протяжении. При пальпации дрожание на ЛА не отмечается.

Послеоперационный период протекал без особенностей, время пребывания в палате интенсивной терапии и реанимации составило 18 ч. При контрольной ЭхоКГ давление в правом желудочке составило 26 мм рт. ст. Пациентка была выписана на 20-е сутки в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, до 65 % детей, родившихся с ALCAPA, погибают от прогрессирующей левожелудочковой недостаточности в течение первого года жизни [8].

Хирургическое лечение больных с ALCAPA заключается в формировании двух отдельных коронарных систем и создании анастомоза между левой подключичной артерией и ЛКА или в перевязке устья ЛКА

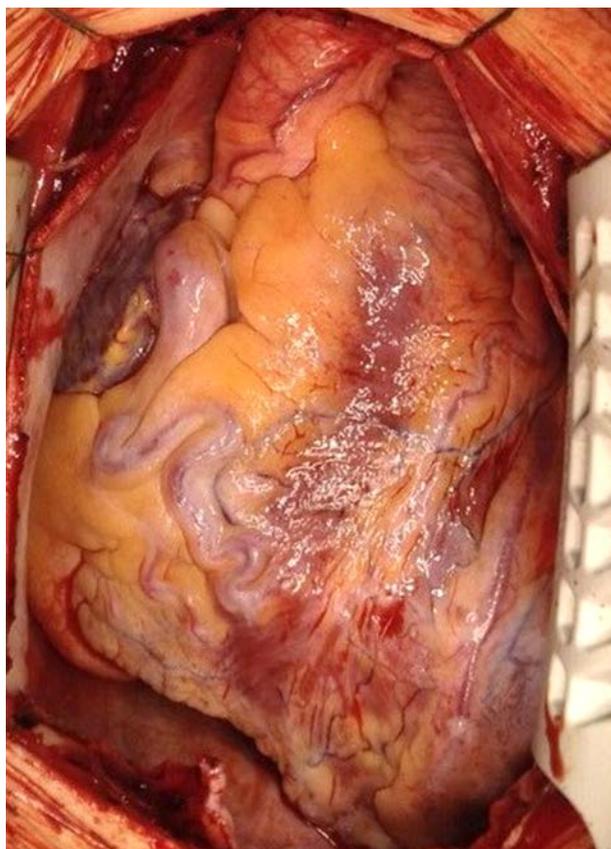


Рис. 2. Анатомически правильное расположение правой и левой коронарной артерий. Увеличенная в размерах правая коронарная артерия.

Fig. 2. Anatomically correct location of right coronary artery and left coronary artery. Right coronary artery is increased.

и АКШ и/или маммарокоронарном шунтировании ЛКА. Раздельные коронарные системы формируют за счет перемещения устья ЛКА в аорту или создания внутрилегочного тоннеля (операция Takeuchi) [1].

Возможность перемещения устья ЛКА в аорту зависит от расстояния между левым синусом Вальсальвы и местом впадения ЛКА в заднюю часть ЛА, которое, по мнению A. Smith et al., не должно превышать 3–18 мм [7]. При увеличении этого расстояния возможно выполнение операции Takeuchi. Как альтернатива может использоваться левая подключичная артерия, которая после отсечения разворачивается, и выполняется анастомоз по типу «конец в конец» и «конец в бок» с ЛКА [6]. У больных с развитыми коллатеральными между ПКА и ЛКА возможна перевязка ЛКА с целью ликвидации сброса крови в ЛА. В этом случае коронарный кровоток осуществляется за счет ПКА.

В 1966 г. Cooley впервые у больного с ALCAPA выполнил аортокоронарное шунтирование аутовееной ствола ЛКА с перевязкой артерии в месте впадения в ЛА [5]. Как альтернатива аутовееному АКШ может выполняться маммарокоронарное шунтирование ЛКА. Все предложенные операции, кроме перевязки ЛКА, выполняются с искусственным кровообращением.

В нашем наблюдении пациент пережил критический ранний детский возраст. Порок протекал бессимптомно и был заподозрен при диспансерном наблюдении по изменениям на электрокардиограм-

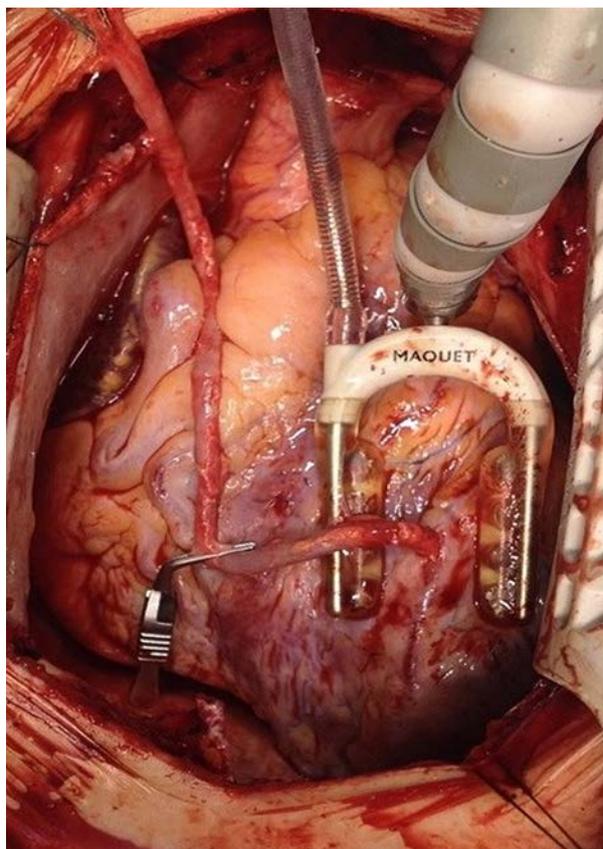


Рис. 3. Этап операции. Аутовенозное шунтирование передней межжелудочковой артерии.

Fig. 3. Operation phase. Autovenous shunting of anterior interventricular artery.

ме и выявленной перегрузке правых отделов сердца по данным ЭхоКГ. При ККГ выявлены увеличенная в размерах ПКА, сформированные коллатерали из ПКА в ЛКА со сбросом крови из ЛКА в ЛА. Показанием к хирургическому лечению являлась перегрузка правых отделов сердца и «обкрадывание» системы ЛКА за счёт сброса крови из ЛКА в ЛА. Предполагалось ликвидировать сообщение между ЛКА и ЛА и выполнить шунтирование ЛКА. Рассматривался вопрос о целесообразности перевязки гипертрофированных коллатералей между системами ПКА и ЛКА с целью уменьшения конкурентного кровотока после выполнения шунтирования ЛКА. В литературе мы не нашли обсуждения этого вопроса. Возможно, дальнейшее наблюдение за больным позволит ответить на этот вопрос. Кроме этого, рассматривались варианты маммарокоронарного или аортокоронарного шунтирования ЛКА. Учитывая возможность конкурентного кровотока из системы ПКА, решено выбрать АКШ как вариант, обладающий возможностью большего объёмного кровотока, по сравнению с маммарокоронарным шунтированием. Наличие опыта выполнения операций коронарного без искусственного кровообращения позволило выполнить операцию на работающем сердце.

Наблюдение представляет интерес редкой встречаемостью порока, подростковым возрастом больного, выбором хирургической тактики и выполнением операции на работающем сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бураковский В.А., Бокерия Л.А. Врожденные пороки сердца. Сердечно-сосудистая хирургия. – М.: Медицина, 1989. – С. 345–382.
2. Alexander RW, Griffith GC. (1956). Anomalies of the coronary arteries and their clinical significance. *Circulation*, 14, 800-805.
3. Askenazi J, Nadas AS. (1975). Anomalous left coronary originating from the pulmonary artery. Report on 15 cases. *Circulation*, 51 (6), 976-987.
4. Bland EF, White PD, Garland J. (1933). Congenital anomalies of the coronary arteries: report of an unusual case associated with cardiac hypertrophy. *Am Heart J*, 8 (6), 787-801. doi: 10.1016/S0002-8703(33)90140-4
5. Cooley DA, Hallman GL, Bloodwell RD. (1966). Definitive surgical treatment of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: indications and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 52 (6), 798-808.
6. Kakou Guikahue M, Sidi D, Kachaner J, Villian E, Cohen L, Piechaud JF, Le Bidois J, Pedroni E, Vouhe P, Neveux JY. (1988). Anomalous left coronary artery arising from the pulmonart artery in infancy: is early operation better? *Br Heart J*, 60 (6), 522-526.
7. Smith A, Arnold R, Anderson RH, Wilkinson JL, Qureshi SA, Gerlis LM, McKay R. (1989). Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Anatomic findings in relation to pathophysiology and surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 98 (1), 16-24.
8. Wesselhoeft H, Fawcett JS, Jonson AL. (1968). Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Its clinical spectrum, pathology, and pathophysiology, based on a review of 140 cases with seven further cases. *Circulation*, 38 (2), 403-425.

REFERENCES

1. Burakovsky VA, Bokeriya LA. (1989). Congenital heart diseases. Cardiovascular surgery [*Vrozhdennyye poroki serdtsa. Serdechno-sosudistaya khirurgiya*]. Moskva, 345-382. (In Russ.)
2. Alexander RW, Griffith GC. (1956). Anomalies of the coronary arteries and their clinical significance. *Circulation*, 14, 800-805.
3. Askenazi J, Nadas AS. (1975). Anomalous left coronary originating from the pulmonary artery. Report on 15 cases. *Circulation*, 51 (6), 976-987.
4. Bland EF, White PD, Garland J. (1933). Congenital anomalies of the coronary arteries: report of an unusual case associated with cardiac hypertrophy. *Am Heart J*, 8 (6), 787-801. doi: 10.1016/S0002-8703(33)90140-4
5. Cooley DA, Hallman GL, Bloodwell RD. (1966). Definitive surgical treatment of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: indications and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 52 (6), 798-808.
6. Kakou Guikahue M, Sidi D, Kachaner J, Villian E, Cohen L, Piechaud JF, Le Bidois J, Pedroni E, Vouhe P, Neveux JY. (1988). Anomalous left coronary artery arising from the pulmonart artery in infancy: is early operation better? *Br Heart J*, 60 (6), 522-526.
7. Smith A, Arnold R, Anderson RH, Wilkinson JL, Qureshi SA, Gerlis LM, McKay R. (1989). Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Anatomic findings in relation to pathophysiology and surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 98 (1), 16-24.
8. Wesselhoeft H, Fawcett JS, Jonson AL. (1968). Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Its clinical spectrum, pathology, and pathophysiology, based on a review of 140 cases with seven further cases. *Circulation*, 38 (2), 403-425.

Сведения об авторах

Подкаменный Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница»; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 40-78-85; e-mail: pvdmi@inbox.ru)

Медведев Владимир Николаевич – заведующий отделением кардиохирургии № 2, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 40-77-89; e-mail: medvedev-big@yandex.ru)

Медведев Александр Владимирович – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: Medvedev_av@mail.ru)

Ефанов Евгений Сергеевич – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: Efanov110@mail.ru)

Мутина Анна Николаевна – врач-педиатр кардиохирургического отделения № 2, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100)

Фукс Станислав Арнольдович – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100)

Information about the authors

Vladimir A. Podkamenny – Dr. Sc. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Professor at the Department of Cardiovascular Surgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 40-78-85; e-mail: pvdmi@inbox.ru)

Vladimir N. Medvedev – Head of the Unit of Cardiovascular Surgery N 2, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 40-77-89; e-mail: medvedev-big@yandex.ru)

Aleksandr V. Medvedev – Cardiovascular Surgeon at the Unit of Cardiovascular Surgery N 2, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: Medvedev_av@mail.ru)

Evgeniy S. Efanov – Cardiovascular Surgeon at the Unit of Cardiovascular Surgery N 2, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: Efanov110@mail.ru)

Anna N. Mutina – Pediatrician at the Unit of Cardiovascular Surgery N 2, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100)

Stanislav A. Fuks – Ultrasonic Medical Investigation Specialist at the Unit of Ultrasonic Diagnosis, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100)

КОНФЕРЕНЦИИ CONFERENCES

XIII Байкальская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина и сердечно-сосудистые болезни» (Иркутск, 5–6 октября 2018)

XIII Baikal Scientific and Practical Conference «Psychosomatic medicine and cardiovascular diseases» (Irkutsk, October 5–6, 2018)

5–6 октября 2018 года, в Иркутске состоялась XIII Байкальская межрегиональная научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина и сердечно-сосудистые болезни». Научная программа конференции включала пленарное заседание, посвящённое психосоматическим проблемам в кардиологии, а также психосоматическую школу (Psychosomatic school) для молодых учёных и студентов с докладами на английском языке. Данная конференция прошла под руководством д.м.н. В.С. Собенникова, д.м.н. Ф.И. Белялова, д.м.н. Л.В. Рычковой, д.б.н. В.М. Полякова.

Открывала конференцию д.м.н., профессор Л.В. Рычкова, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Обзорный доклад «Актуальные проблемы психосоматики в педиатрии и репродуктологии» был посвящён истории и современным исследованиям в области психосоматики. Было отмечено, что психосоматическое направление развивается с момента организации структур Центра, особенно в отделе психического здоровья детей. В этот период (начало 1990-х гг.) клиника являлась единственным в России лечебным учреждением, в котором на практике осуществлялся комплексный подход к терапии, коррекции и реабилитации детей разных возрастных групп с психосоматической патологией.

В репродуктологии изучение проблем психосоматических расстройств позволило выявить распространённость коморбидных психических расстройств, составляющих более 60 %. Среди девушек-подростков с нарушениями менструального цикла установлено преобладание тревожно-депрессивных и дисморфобических (телесная дисморфия, нарушения пищевого поведения) расстройств. Психологические исследования показали, что женщины с диагнозом «синдром поликистозных яичников» (СПКЯ), по сравнению с практически здоровыми женщинами, обладают более сформированной эго-идентичностью т. е. воспринимают себя как более цельную личность. Это достигается за счёт принятия большей ответственности за свой выбор, а также лучшего понимания своих эмоций и контроля над ними. Полученные результаты согласуются с данными о большей мотивации к преодолению стрессовых ситуаций женщин с диагнозом СПКЯ.

Исследования в педиатрии включали изучение таких расстройств, как ожирение, артериальная гипертензия, астма. В частности, была установлена связь андроида типа ожирения с метаболическими показателями (гиперинсулинемия, гиперлептинемия, индекс инсулинорезистентности) и показателями липидного обмена (снижение проатерогенных фракций липидов и повышение коэффициента атерогенности), в отличие от гиноидного типа ожирения. Показана тесная взаимосвязь основных антропометрических параметров, социально-демографических характеристик и анкетных данных с некоторыми психологическими и психосоциальными показателями у сельских подростков в зависимости от статуса веса и этнической принадлежности. Вне зависимости от типа ожирения установлены эмоциональная незрелость и отсутствие критики к своему состоянию. Изменение мотивов лечения у девочек-подростков с избыточным весом в процессе психологического консультирования приводит к нормализации пищевого поведения, улучшению восприятия собственного тела, оптимизации самооценки личности (снижение внутренних конфликтов и склонности к депрессивному реагированию).

Исследование психологических особенностей подростков с разным характером повышения артериального давления (АД) было направлено на выявление психологических качеств, в наибольшей степени оказывающих влияние на прогрессирование заболевания, либо его стабилизацию. Нейропсихологические исследования показали, что у детей и подростков с артериальной гипертензией характер изменения межполушарных взаимодействий и нарушения когнитивных процессов свидетельствует о снижении ресурсных возможностей левого полушария и сохранной функциональной дееспособности правого полушария. В этом случае отмечается повышенная смена активности правого или левого полушария и неустойчивость межполушарной активности. Это приводит к компенсаторным

перестройкам в интегративной деятельности мозга и в свою очередь оказывает негативное воздействие на дальнейшее формирование артериальной гипертензии. В сомнологических исследованиях определяются ЭЭГ-паттерны сна как маркеры ранних когнитивных расстройств. Вечерние и ночные подъёмы АД и нарушения сна ассоциируются с когнитивными и эмоциональными нарушениями у подростков с артериальной гипертензией. В заключение докладчик дал развёрнутую характеристику разработанным коллективом центра методам медико-психологической реабилитации, успешно применяющимся в ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

В своём докладе «Психосоматические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний» заведующий кафедрой психиатрии Иркутского государственного медицинского университета профессор В.С. Собенников отметил, что наблюдается существенное смещение интереса исследователей патологии сердечно-сосудистой системы от изучения преимущественной роли биологических факторов к холистической парадигме с анализом и учётом не только биологических, но и психологических, социальных, а также духовных факторов. Известно, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связан со стрессовыми ситуациями, а уязвимость к стрессу лиц с ССЗ и аффективными расстройствами, возможно, отражает общую генетическую предрасположенность. На основе современных литературных данных сформулирована гипотеза о том, что базой такой общей предрасположенности являются нарушения эмоциональной регуляции, представляющей когнитивный процесс, определяющий тип эмоционального ответа и характер переживания и выражения эмоции. Нарушение эмоциональной регуляции опосредует негативное влияние стресса как на психическое, так и на соматическое здоровье. Эмоциональная дисрегуляция включает недостаточное осознание эмоций (алекситимию) и неадекватность эмоционального реагирования с низким контролем эмоций. Последний элемент опосредован биологическим ядром эмоциональной реактивности – аффективным темпераментом. Проявления эмоциональной дисрегуляции имеют интернальные и экстернальные компоненты. Первые, отражающие низкое осознание эмоций с их ретенцией и склонностью к руминациям, способствуют пролонгации стресса и развитию как депрессии, так и ССЗ. Преобладание экстернальных проявлений, отражающих неадекватность и низкий контроль эмоций, опосредует развитие преимущественно невротических и личностных форм аномального реагирования, не сопровождающихся выраженными соматическими нарушениями. Типы эмоциональной дисрегуляции предлагается рассматривать в качестве эндотипов соответствующих групп расстройств. В завершении доклада обсуждались современные возможности верификации эмоциональной дисрегуляции посредством регистрации variability сердечного ритма и психофармако- и психотерапевтической профилактики.

В докладе «Психические расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца» профессора ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Ф.И. Белялова были представлены современные данные о влиянии тревоги, депрессии, психоэмоционального стресса, а также комбинации психических факторов на течение ишемической болезни сердца. Наличие депрессии и стресса повышает сердечно-сосудистые риски, а у пациентов с тревогой возрастает частота повторных обращений к кардиологу. В основе психосоматических отношений находится воздействие психических факторов на процессы воспаления и тромбообразования в атеросклеротических бляшках. Обращено внимание на значительный дефицит психотропного лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которое может не только позитивно повлиять на эмоциональное состояние пациента, но и улучшить течение соматического заболевания. В то же время нужно учитывать и негативные сердечно-сосудистые эффекты психотропных препаратов. Например, в последнем исследовании у пациентов после инфаркта миокарда атипичные антипсихотики оказались безопаснее традиционно применяемого галоперидола.

Доклад «Фармакогенетика антиконвульсантов» д.м.н. Т.А. Баировой (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) был посвящён обсуждению генетических основ формирования индивидуальной чувствительности к противосудорожным препаратам. Показана целесообразность проведения молекулярно-генетических исследований однонуклеотидных полиморфных локусов генов метаболитов некоторых противосудорожных препаратов для прогнозирования риска реализации нежелательных лекарственных реакций на фоне их приёма и определения темпов наращивания доз указанных лекарственных средств.

Д.б.н. В.М. Поляков (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) в своём докладе подчеркнул, что существует ассоциация между нарушением ритма уровня артериального давления и нарушением ритма когнитивной деятельности в суточном цикле у детей и подростков с артериальной гипертензией. Десинхронизация психических процессов при артериальной гипертензии у детей и подростков может проявляться в разных формах. Это или отсутствие циркадианных ритмов, или формирование патологически изменённых суточных ритмов. Показательно, что нарушение циркадных ритмов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) было избирательным – оно распространялось на одну группу когнитивных процессов (произвольное внимание, речь, слухоречевая память) и не затрагивала другую (зрительно-пространственные функции, зрительная память), где формировались нормальные биоритмы. Выдвинута гипотеза, согласно которой нарушение

циркадных ритмов когнитивных функций может являться одним из механизмов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте.

В докладе заведующей кафедрой психиатрии и наркологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАН-ПО доцента О.В. Петрунько «Аффективные расстройства и соматизация» представлены современные подходы к оказанию помощи больным депрессивными и тревожными расстройствами в условиях учреждений первичной медико-санитарной помощи, отражён опыт сотрудников кафедры по разработке и проведению обучающих циклов для врачей общесоматической практики по диагностике и терапии депрессии и тревоги. Дан анализ современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме соматизированных психопатологических нарушений и коморбидных депрессивных и тревожных расстройств определены критерии дифференциации психической и соматической патологии.

На материале собственных наблюдений проведён клинический анализ соматизированных проявлений при депрессивном расстройстве в аспекте клинико-психопатологической оценки и особенностей формирования. Особое внимание уделено проблеме терапии соматоформных расстройств с учётом нехватки до настоящего времени разработанных клинических рекомендаций по данной тематике, недостаточной доказательной базы об эффективности отдельных психофармакологических средств у данной категории пациентов.

Доклад ассистента кафедры психиатрии ИГМУ к.м.н. Е.В. Винокурова был посвящён результатам сравнительного исследования личностных характеристик, выраженности резидуальной симптоматики, распространённости коморбидных психопатологических нарушений в двух группах пациентов с фазными аффективными расстройствами в период ремиссии: биполярного аффективного расстройства (БР) и рекуррентного депрессивного расстройства (РД). Результаты показали относительно более высокую частоту коморбидных тревожных расстройств и пограничного расстройства личности (ПРЛ) среди пациентов с РД при общей высокой распространённости ПРЛ в обеих группах. Пациенты с РД в период ремиссии отличались большей выраженностью тревожной симптоматики и фобического избегания, их личностные черты – когнитивной ригидностью в виде склонности к руминациям, высокой эмотивностью. Коморбидное ПРЛ вне зависимости от основной нозологии привносило в клинику выраженность симптоматики межличностной чувствительности и враждебности и соотносилось с общей выраженностью аффективной нестабильности и депрессивной чувствительности, высокими показателями враждебности и склонности к руминациям. Отмечена необходимость учёта высокой распространённости коморбидного ПРЛ среди пациентов с фазными аффективными расстройствами при проведении поддерживающей терапии.

Завершила конференцию свободная дискуссия в рамках круглого стола с обсуждением широкого спектра клинических и организационных вопросов, посвящённых более полному внедрению и развитию современной биопсихосоциальной парадигмы и психосоматической методологии в практическом здравоохранении.



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ «ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA»

**Данная редакция правил – ноябрь 2018 г.,
вступают в действие с января 2019 г.**

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» принимает следующие рукописи:

1. *Оригинальные статьи* – основаны на результатах клинических исследований. Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT – <http://www.consort-statement.org>

2. *Лекции* – клинически направленные обзоры, выполненные специалистом широкого профиля, включающие в себя разделы по эпидемиологии, патофизиологии, диагностическим методам, лечению и профилактике, имеющие неструктурированное резюме.

3. *Обзоры литературы* – имеют более узкую специализированную направленность, чем лекции, и неструктурированное резюме.

4. *Случай из практики* – информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и описание её решения или редкий клинический случай.

5. *Письмо редактору*. Содержит не более 500 слов и должно быть направлено на обсуждение определённой статьи, опубликованной в журнале «Acta Biomedica Scientifica».

6. *Короткие сообщения*.

Рукописи предоставляются в редакцию в электронном виде в формате текстового редактора Microsoft Word вместе с отсканированными сопроводительным письмом направляющей организации и Лицензионным договором. В сопроводительном письме даётся следующая информация:

1) автор(ы) гарантируют, что рукопись оригинальная, и ни статья, ни рисунки к ней не были ранее опубликованы в других изданиях;

2) автор(ы) гарантируют, что рукопись не находится на рассмотрении в другом издании;

3) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов;

4) информация о конфликте интересов/финансировании;

5) информация о соблюдении этических норм при проведении исследования;

6) информация об авторе, ответственном за переписку, который, в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ, от имени авторов заключает Лицензионный договор с редакцией.

Без этой информации статьи не рассматриваются.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предположительные сроки защиты.

Рукописи проверяются в системе «Антиплагиат».

Текст рукописи печатается шрифтом Times New Roman, 12 кегль. Таблицы и рисунки с подписями к ним располагаются в тексте статьи. Рисунки и таблицы следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 16,5 см) или во весь лист (16,5 × 22 см).

Рисунки высылаются дополнительно отдельными файлами. Растровые изображения, выполненные в графических редакторах, предоставляются в виде файлов формата *.tif, *.jpg с разрешением не менее **300 dpi**. При разрешении **300 dpi** ширина рисунка в пикселях должна быть не менее **950 пикселей** для рисунка шириной **8 см**, не менее **1950 пикселей** – для **16,5 см**, не менее 2600 пикселей – для **22 см**. Растровые изображения предоставляются пофрагментно (т. е. без цифр, надписей и стрелок).

Векторные изображения предоставляются в формате программы, в которой они выполнены (Corel Draw, Adobe Illustrator) либо в формате *.eps.

Графики и диаграммы предоставляются в виде файлов в форматах тех программ, в которых они построены.

Если нужна печать иллюстраций в цвете, то это необходимо указать в ходатайстве.

Использование аббревиатур допускается только после первоначального указания полного названия.

Списки литературы (ЛИТЕРАТУРА, REFERENCES) составляется в порядке цитирования в тексте. Русскоязычные ссылки в списке должны быть транслитерированы в системе BGN (например, с помощью сайта <https://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>) и подписаны (In Russ.).

Предусматривается следующая структура статьи:

1) фамилия (фамилии) автора (авторов) и инициалы; 2) название статьи; 3) полное (в соответствии с Уставом) название учреждения (учреждений) и его (их) адрес; надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы; 4) аннотация на русском языке (от 150 до 250 слов); 5) ключевые слова на русском языке (не более 10); 6) фамилия (фамилии) автора (авторов) и инициалы на английском языке; 7) название статьи на английском языке; 8) название

учреждения (учреждений) и его (их) адрес на английском языке; 9) аннотация на английском языке (200–300 слов); 10) ключевые слова на английском языке; 11) текст статьи; 12) список литературы; 13) контактная информация на каждого автора на русском и английском языках, включающая фамилию, имя, отчество, учёную степень, учёное звание; должность, полный почтовый и электронный адреса автора, рабочий телефон. Мобильный телефон необходим только для связи с одним из авторов в случае необходимости внесения правок в статью – в печати он не указывается.

Все статьи начинаются введением, содержащим чёткую формулировку цели работы. Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны иметь структуру IMRAD. Теоретические и обзорные статьи могут быть разбиты на подразделы в соответствии с замыслом авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что даёт право на её публикацию в журнале и размещение сведений о статье в различных электронных источниках (e-library.ru; сайты агентств-распространителей печатной продукции). Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований. Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы; отклонённые статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ. Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Публикация статьи платная и составляет с 2019 года 5000 рублей за статью с иллюстрациями

Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи. Авторские экземпляры не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

Примеры оформления списка литературы:

Статья, опубликованная в журнале:

Дмитриев Н.С., Косяков С.Я., Федосеев В.И. Компьютерная томография височной кости в предоперационном обследовании больных с различной патологией уха. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 2001; 15 (2): 77-78.

Dmitriev NS, Kosyakov SYa, Fedoseev VI. Computed tomography of the temporal bone in preoperative examination of patients with pathologies of the ear. *Novosti otorinolaringologii i logopatologii*. 2001; 15 (2): 77-78. (In Russ.)

В случае если в статье до 6 авторов включительно, все авторы указываются в ссылке. Если больше 6 авторов, то после 6-го автора ставится «и др.» в русском варианте и «et al.» в английском. Например:

Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Байракова А.Л., Алешкин В.А., Афанасьев М.С. Кандидные маркеры болезней уrogenитальных биотопов: реактивность к лектинам пробиотиков. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018; 3 (1): 49-53. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.1.7>

Cordeau M, Belounis A, Lelaidier M, Cordeiro P, Sartelet H, Herblot S, et al. Efficient killing of high risk neuroblastoma using natural killer cells activated by plasmacytoid dendritic cells. *PLoS One*, 2006; 11 (10): e0164401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164401>

Ссылка на книгу:

Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

Sanadze AG, Kasatkina LF. *Clinical electromyography*. М.: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)

При оформлении списка литературы, используйте рекомендации Imperial College London (<http://www.imperial.ac.uk/admin-services/library/learning-support/reference-management/vancouver-style/your-reference-list/>) по оформлению различных видов литературных источников.

Пример оформления контактной информации:

Сидоров Иван Иванович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952) 20-73-67, e-mail: iphr@yandex.ru.

Ivan I. Sidorov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. Address: 664003, Irkutsk, Timiryazev str, 16, tel.: (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@yandex.ru.

Подробные правила оформления рукописи в журнал размещены на сайте <https://www.actabiomedica.ru/jour/index>.