

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

TOM 7
№ 4
2022



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 7
№ 4
2022

Главный редактор

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

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Сорокиных В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

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

Ответственный секретарь

Жовкляя Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

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

Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

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

Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)

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

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

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

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

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

Редакционный совет

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (РФ, Ленинск-Кузнецкий); Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (РФ, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (РФ, Улан-Удэ); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (РФ, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (РФ, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (РФ, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Прохоренко В.М., д.м.н., профессор (РФ, Новосибирск); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Салаяев Р.К., член корр. РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (РФ, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (РФ, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведённых 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 издателя и 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 (РОСКОМНАДЗОР). Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77–69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 г. журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук» (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России) (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включён 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 индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.

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 учёной степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 7
N 4
2022

Chief Editor

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

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Zhovklaya N.A. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

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

Kolesnikova L.I., cof RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

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

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

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

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

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

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

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

Editorial Council

Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Member of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovskaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Member of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Member of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); Savchenkov M.F., Member of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS (China, Beijing).

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

Authors and the Editorial Board's opinions may not coincide.

Address of publisher and 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 (ROSKOMNADZOR). Certificate of Mass Media Registration – PI No FS 77-69383 from 06 April 2017.

Previous title changed after 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.

Co-founders – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about our journal is published in Ulrich's Periodicals Directory. The journal is indexed in Russian Science Citation Index (Russian platform), Scopus, DOAJ, etc.

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».

Subscription index is 24347 in Russia. Open price.

ISSN (Print) 2541-9420

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 4 (2022)

**Колесников
Сергей Иванович**

академик РАН

Уважаемые читатели!
Перед Вами новый выпуск нашего журнала.

Обратите внимание на несколько примечательных особенностей этого выпуска. Первое – это публикация в нём статьи на английском языке российского автора М.А. Новикова из г. Ангарска, посвящённой влиянию дыма лесных пожаров на сперматогенез. Будем надеяться, что этот языковой эксперимент будет успешным, и за ним последует серия таких публикаций как первый этап планирующегося перевода всех выпусков журнала на английский язык.

Второе – это публикация дискуссионной статьи В.А. Щербака и В.В. Кочеровой из г. Читы с критическим разбором ранее опубликованной в журнале статьи. Это очень важный признак открытости журнала и его популярности. Кстати о популярности: передовая статья из 2-го номера журнала этого года коллектива авторов под руководством член-корр. РАН К.А. Зыкова побил рекорды интереса – её просмотрели более 4000 пользователей!

И третье – рост количества публикаций, представленных межотраслевыми объединёнными коллективами авторов из разных городов и разных ведомств.

Мне как учёному, много лет посвятившему экспериментальной работе, показались интересными две работы, одну из которых я посоветовал поставить во главу выпуска. Это обзор Н.А. Ишутиной и И.А. Андриевской из г. Благовещенска, посвящённый изучению роли некоторых липидов и их метаболитов в апоптозе (липоапоптоз), который может помочь в разработке терапевтических стратегий предотвращения ряда заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза.

Вторая работа перспективна для дальнейшего продвижения в практику – это экспериментальное исследование А.В. Попкова и соавт. (Курган, Томск) по использованию эластичных имплантатов из поликапролактона, в т. ч. с гидроксиапатитом, для стимуляции заживления костных дефектов.

Ещё одна экспериментальная работа Ю.И. Сысоева и соавт. из г. Санкт-Петербурга посвящена поиску методов регистрации и анализа соматосенсорных вызванных потенциалов для оценки функционального состояния проводящих путей головного мозга после перенесённой церебральной ишемии.

Несколько статей номера посвящены анализу эффективности лечения и последствий применения ряда хирургических технологий. Среди таких статей я бы выделил работу А.Е. Кривошеина и соавт. (Омск, Иркутск), которые доказали, что проведение бисегментарной стабилизации в верхнем сегменте эффективно в сроке 36 месяцев и позволяет снизить риски развития дегенеративного заболевания смежного диска.

В.А. Воробьев и соавт. (Иркутск) при сравнительной оценке исходов лапароскопической литотомии и ретроградной литотрипсии при хирургическом лечении конкрементов проксимальной части мочеточников доказали их сходную эффективность и количество осложнений.

В современной ситуации актуальной является статья авторского коллектива во главе с М.И. Михайличенко из г. Читы по поиску маркеров прerenального повреждения почек у пациентов с местной холодовой травмой, которые показали, что при отморожениях III–IV степеней в крови повыша-

ется уровень липокалина и сывороточного креатинина, причем прямо пропорционально объёму поражённых холодом тканей.

Актуально и исследование А.Ю. Тихоновой и соавт. из г. Чебоксары по большей эффективности комбинированной терапии разными длинами волн лазера хронической формы центральной серозной хориоретинопатии.

Интересна работа С.В. Янковской и соавт. из Новосибирска, которые показали, что снижение свободного тестостерона и дегидроэпиандростеронсульфата ассоциировано с ранним прогрессированием атеросклероза и риском развития сердечно-сосудистых катастроф у мужчин, что может утяжелять течение гипертонической болезни.

Исследования проблем функционального состояния работников вахтового труда на лесозаготовках в условиях Крайнего Севера (Корнеева Я.А. и соавт. (Архангельск, Москва)) важны для организации их работы. Статья Н.С. Шиповой и Т.П. Опекиной из г. Костромы посвящена анализу специфики самореализации лиц с типичным и атипичным развитием и демонстрирует, что эти группы имеют разные области самореализации, что должно учитываться в организации работы с такими пациентами.

В нашем журнале традиционно публикуются и статьи учёных из соседних государств. В этом номере Т.Ж. Тагаевым и соавт. из Киргизии приводится более высокая, чем ожидалось, распространённость остеопенического синдрома и остеопороза у старшей возрастной группы жителей республики.

Две статьи посвящены эпидемиологии Иркутской области. Статья Н.А. Кравченко и соавт. использует новый подход, доказавший корреляцию заболеваемости внебольничной пневмонией в разные сезоны года с расположением образовательных учреждений в городе. Статья И.Л. Петрунко и Н.В. Сергеевой обращает внимание на то, что существенным фактором, влияющим на показатели инвалидности, являются изменения нормативных документов по установлению инвалидности, начиная с 2014 г.

Для организаторов здравоохранения будет интересным ознакомиться с фактами и предложениями авторов из Перми (Штина И.Е. и соавт.) по распространённости заболеваний щитовидной железы у детей и подростков, проживающих на территории Пермского края, а также авторов из Перми и Москвы (Лисичкин А.Л., Сандаков Я.П.) по особенностям оказания колопроктологической помощи с учётом региональной заболеваемости.

Для урологов и врачей будет познавательна лекция К.Б. Лелявина по хронической мошоночной боли.

В завершение хочу заметить, что, несмотря на то, что я не вполне приветствую публикацию в нашем журнале статей, посвящённых единичным случаям из практики или описанию применения зарегистрированных лекарств по их прямому назначению, которая может быть оправдана уникальностью события или новизной технологии (на что, я уверен, обращают внимание и наши рецензенты), но, тем не менее, считаю, что такие статьи обязательно найдут своего читателя.

Успехов Вам и новых находок и свершений!

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 4, 2022**Sergey I. Kolesnikov****Academician of RAS**

Dear readers!

We would like to present you a new issue of our journal.

There are few notable features in this release that are worth paying attention to. The first one is the publication of an article in English by the Russian author M.A. Novikov from Angarsk. The paper is devoted to the effect of forest fire smoke on spermatogenesis. Let's hope that this language experiment will be successful and will be followed by a series of such publications as the first stage of the planned translation of all issues of the journal into English.

The second one is the publication of a discussion article by V.A. Shcherbak and V.V. Kocherova from Chita with a critical analysis of an article we had previously published. This is a very important sign of the openness of the journal and its popularity. Speaking of popularity: an editorial from the 2nd issue of this year by a team of authors led by Corresponding Member of the RAS K.A. Zykov was an undeniable success – it had more than 4,000 views!

And the third thing that I would like to draw the attention of our readers to is the growth in the number of publications presented by interdisciplinary joint teams of authors from different cities and different departments.

As a scientist who has devoted many years to experimental work, two works seemed interesting to me, one of which I advised to open this issue with. This is a review by N.A. Ishutina and I.A. Andrievskaya from Blagoveshchensk, dedicated to the study of the role of certain lipids and their metabolites in apoptosis (lipopapoptosis), which can help in the development of therapeutic strategies for the prevention of a number of diseases associated with apoptosis dysregulation.

The second work is promising for advancement in practice – this is an experimental study by A.V. Popkov et al. (Kurgan, Tomsk) on elastic implants made of polycaprolactone, including hydroxyapatite, to stimulate the healing of bone defects.

Another experimental work by Yu.I. Sysoev et al. from St. Petersburg is devoted to the search for methods for recording and analyzing somatosensory evoked potentials for assessing the functional state of the brain pathways after cerebral ischemia.

Several articles in the issue are devoted to the analysis of the effectiveness of treatment and the consequences of using a number of surgical technologies. Among such articles, I would single out the work of A.E. Krivoshein et al. from Omsk and Irkutsk, which proved that bisegmental stabilization in the upper segment is effective within 36 months and reduces the risk of developing degenerative disease of the adjacent disc.

V.A. Vorobev et al. (Irkutsk) in a comparative assessment of the outcomes of laparoscopic lithotomy and retrograde lithotripsy in the surgical treatment of calculi in the proximal part of the ureters proved their similar effectiveness and number of complications.

In the current situation, the article of the group of authors headed by M.I. Mikhailichenko from Chita on the search for markers of prerenal kidney damage in patients with local cold injury, which showed that with frostbite III–IV degrees, the level of lipocalin and serum creatinine in the blood increases, and in direct proportion to the volume of tissues affected by cold.

The research by A.Yu. Tikhonova et al. from Cheboksary on the greater effectiveness of combined therapy with different wavelengths of the laser for the chronic form of central serous chorioretinopathy is also very important.

There is also an interesting work by S.V. Yankovskaya et al. from Novosibirsk, who showed that a decrease in free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate is associated with the early progression of atherosclerosis and the risk of cardiovascular events in men, which can aggravate the course of hypertension.

Studies of the problems of the functional state of shift workers in logging in the Far North (Korneeva Ya.A. et al. from Arkhangelsk and Moscow) are important for organizing the work of shift workers. Article by N.S. Shipova and T.P. Opekina from Kostroma is devoted to the analysis of the specifics of self-realization of people with typical and atypical development and demonstrates that these groups have different areas of self-realization, which should be taken into account in the organization of work with such patients.

Our journal traditionally publishes articles by scientists from neighboring countries. In this issue T.Zh. Tagaev et al. from Kyrgyzstan report a higher than expected prevalence of osteopenic syndrome and osteoporosis in the older age group of the republic's residents.

Two articles are devoted to the epidemiology of the Irkutsk region. Article by N.A. Kravchenko et al. uses a new approach that has proven the correlation of the incidence of community-acquired pneumonia in different seasons of the year with the location of educational institutions in the city. Article by I.L. Petrunko and N.V. Sergeeva draws attention to the fact that a significant factor influencing disability rates are changes in the normative documents on the establishment of disability, starting from 2014.

It will be interesting for healthcare organizers to get acquainted with the facts and proposals of authors from Perm (Shtina I.E. et al.) on the prevalence of thyroid diseases in children and adolescents living in the Perm Territory, as well as authors from Perm and Moscow (Lisichkin A.L., Sandakov Ya.P.) on the specifics of the provision of coloproctological care, taking into account regional morbidity.

For urologists and doctors, the lecture by K.B. Lelyavin on chronic scrotal pain.

In conclusion, I want to note that, despite the fact that I do not quite welcome the publication in our journal of articles on isolated cases from practice or a description of the use of registered drugs for their intended purpose, which can be justified by the uniqueness of the event or the novelty of the technology (for which, I am sure that our reviewers also pay attention), but, nevertheless, I believe that such articles will definitely find their reader.

As always, we wish you success, new scientific discoveries and achievements!

For citation: Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief's preface to Issue 4, 2022. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.1

СОДЕРЖАНИЕ**ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Предисловие главного редактора к № 4 (2022). *Колесников С.И.* 5

**ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ,
НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ**

Роль некоторых липидов и их метаболитов в программируемой клеточной гибели (липоапоптозе). *Ишутина Н.А., Андриевская И.А.* 12

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Первичная инвалидность вследствие болезней органов пищеварения в Иркутской области: динамика 2009–2020 гг. и её возможные причины. *Петрунко И.Л., Сергеева Н.В.* 23

ЛЕКЦИИ

Хроническая мошоночная боль: патогенез, клинические фенотипы и современная концепция лечения (клиническая лекция). *Лелявин К.Б.* 34

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Effects of emissions from forest fires on the morphofunctional state of reproductive system of white rats. *Novikov M.A.* 45

Гормональные характеристики андрогенного статуса и их связь с антропометрическими и метаболическими показателями у мужчин в зависимости от тяжести течения гипертонической болезни. *Янковская С.В., Кузьминова О.И., Пинхасов Б.Б., Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г.* 52

Преренальное повреждение почек у пациентов с местной холодовой травмой. *Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Михайличенко С.И., Михайличенко А.В., Ханина Ю.С., Михайличенко Ю.В.* 62

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Комплексный анализ результатов хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника с использованием ригидных систем фиксации. *Кривошеин А.Е., Конев В.П., Колесов С.В., Ерофеев С.А., Московский С.Н., Бывальцев В.А.* 71

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Клинический случай лечения акупунктурой гемикрании континуа с офтальмологическими симптомами. *Валуева И.В., Киргизова О.Ю.* 83

CONTENTS**EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE**

Editor-in-chief's preface to Issue 4, 2022. *Kolesnikov S.I.* 5

**DISCUSSION PAPERS, LECTURES,
NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE**

The role of some lipids and their metabolites in programmed cell death (lipoapoptosis). *Ishutina N.A., Andrievskaya I.A.* 12

INTERNAL DISEASES

Primary disability due to diseases of the digestive system in the Irkutsk region: Dynamics of 2009–2020 and its reasons. *Petrunko I.L., Sergeeva N.V.* 23

LECTURES

Chronic scrotal pain: Pathogenesis, clinical phenotypes and modern treatment concept (clinical lecture). *Lelyavin K.B.* 34

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Воздействие эмиссии от лесных пожаров на морфофункциональное состояние репродуктивной системы белых крыс. *Новиков М.А.* 45

Hormonal characteristics of androgen status and their relationship with the anthropometric and metabolic parameter in men depending on the severity of hypertension. *Yankovskaya S.V., Kuzminova O.I., Pinkhasov B.B., Lutov Yu.V., Selyatitskaya V.G.* 52

Prerenal kidney damage in patients with local cold injury. *Mikhailichenko M.M., Shapovalov K.G., Mudrov V.A., Mikhailichenko S.I., Mikhailichenko A.V., Hanina Yu.S., Mikhailichenko Yu.V.* 62

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Comprehensive analysis of the results of surgical treatment of patients with degenerative diseases of the lumbar spine using rigid fixation systems. *Krivoschein A.E., Konev V.P., Kolesov S.V., Erofeev S.A., Moskovskiy S.N., Byvaltsev V.A.* 71

OPHTHALMOLOGY

Clinical case of acupuncture treatment of hemikrania continua with ophthalmic symptoms. *Valueva I.V., Kirgizova O.Yu.* 83

Клинический случай линейного стромального (интерстициального) кератита. *Диреев А.О., Черных В.В.* 88
 A clinical case of linear stromal (interstitial) keratitis. *Dirreev A.O., Chernykh V.V.*

Наш опыт комбинированной терапии хронической формы центральной серозной хориоретинопатии при помощи лазерного воздействия разных длин волн. *Тихонова А.Ю., Поздеева Н.А., Паштаев Н.П.* 95
 Our experience of combined treatment of chronic central serous chorioretinopathy using laser exposure of different wavelengths. *Tikhonova A.Y., Pozdeyeva N.A., Pashtaev N.P.*

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

Опыт применения лумакафтора/ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Косарева А.Р., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф.* 101
 Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region. *Kosareva A.R., Bashkina O.A., Sergienko D.F.*

Патологическая поражённость тиреопатиями и распространённость заболеваний щитовидной железы у детей Пермского края. *Штина И.Е., Валина С.Л., Ивашова Ю.А., Устинова О.Ю., Эйсфельд Д.А.* 109
 Pathological damage of thyroidopathy and the prevalence of thyroid diseases in children of the Perm region. *Shtina I.E., Valina S.L., Ivashova Yu.A., Ustinova O. Yu., Eisfeld D.A.*

Письмо в редакцию. Обсуждение статьи Зарубина А.А., Филиппова Е.С., Ваняркиной А.С., Ивановой О.Г., Шишкиной А.А. «Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией», опубликованной в журнале *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 88-93. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.13. *Щербак В.А., Кочерова В.В.* 118
 Letter to the editor. Discussion of the article by A.A. Zarubin, E.S. Filippov, A.S. Vanyarkina, O.G. Ivanova, A.A. Shishkina "Comparison of Uncontrolled and Device-Induced Therapeutic Hypothermia in Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy", published in *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 88-93. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.13. *Shcherbak V.A., Kocherova V.V.*

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PREVENTIVE MEDICINE

Особенности организации колопроктологической помощи населению с учётом региональных показателей заболеваемости. *Лисичкин А.Л., Сандаков Я.П.* 122
 Features of the organization of coloproctological care to the population taking into account regional indicators of incidence. *Lisichkin A.L., Sandakov Ya.P.*

Распространённость остеопенического синдрома и остеопороза у жителей старшей возрастной группы Кыргызстана. *Тагаев Т.Ж., Иманалиева Ф.Э., Маматов С.М., Маришбек кызы Э., Тагаева Б.Т.* 130
 Prevalence of osteopenic syndrome and osteoporosis among residents of the older age group of Kyrgyzstan. *Tagaev T.J., Imanalieva F.E., Mamatov S.M., Marishbek Kyzy E., Tagaeva B.T.*

Функциональные состояния работников лесозаготовительной отрасли на Крайнем Севере в течение вахтового периода. *Корнеева Я.А., Симонова Н.Н., Корнеева А.В., Трофимова А.А.* 138
 The functional status of forestry industry workers in the Far North during the shift period. *Korneeva Ya.A., Simonova N.N., Korneeva A.V., Trofimova A.A.*

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Взрослые с типичным и атипичным развитием: аспекты самореализации. *Шипова Н.С., Опекина Т.П.* 152
 Adults with typical and atypical development: Aspects of self-realization. *Shipova N.S., Opekina T.P.*

ТРАВМАТОЛОГИЯ

TRAUMATOLOGY

Сложность выбора метода обезболивания после тотального эндопротезирования крупных суставов нижней конечности (случай из практики, обзор литературы). *Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Васильев В.Ю., Голуб И.Е.* 164
 The difficulty of choosing the method of analgesia after total replacement of the lower limb large joints (case report, literature review). *Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Vasilyev V.Yu., Golub I.E.*

ХИРУРГИЯ

SURGERY

Случай успешного многоэтапного хирургического лечения осложнённого эхинококкоза обеих долей печени. *Краснов А.О., Анищенко В.В., Пачгин И.В., Краснов К.А., Пельц В.А., Краснов О.А., Павленко В.В.*

174

A case of successful multi-stage surgical treatment of liver echinococcosis. *Krasnov A.O., Anishchenko V.V., Pachtgin I.V., Krasnov K.A., Pelz V.A., Krasnov O.A., Pavlenko V.V.*

Сравнение лапароскопической уретеролитотомии и ретроградной литотрипсии при лечении конкрементов проксимальной части мочеточника. *Воробьёв В.А., Белобородов В.А., Ховалыг Т.В., Шевченко Ю.В., Сафаров З.А.*

181

Comparison of laparoscopic ureterolithotomy and retrograde lithotripsy in the treatment of proximal ureteral stones. *Vorobev V.A., Beloborodov V.A., Khovalyig T.V., Shevchenko Yu.V., Safarov Z.A.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Изменения соматосенсорных вызванных потенциалов у крыс, перенёвших обратимую церебральную ишемию. *Сысоев Ю.И., Приходько В.А., Титович И.А., Карев В.Е., Оковитый С.В.*

190

Changes in somatosensory evoked potentials in rats following transient cerebral ischemia. *Sysoev Yu.I., Prikhodko V.A., Titovich I.A., Karev V.E., Okovityy S.V.*

Использование биodeградируемой матрицы из поликапролактона для заживления костных дефектов (экспериментальное исследование). *Попков А.В., Горбач Е.Н., Кононович Н.А., Твердохлебов С.И., Болбасов Е.Н., Попков Д.А., Горбач Е.С.*

201

Use of biodegradable polycaprolactone matrix for filling bone defects (experimental study). *Popkov A.V., Gorbach E.N., Kononovich N.A., Tverdokhlebov S.I., Bolbasov E.N., Popkov D.A., Gorbach E.S.*

Нанобиокомпозит на основе дигидрокверцетина и арабиногалактана в виде геля для наружного применения как средство для лечения хронической венозной недостаточности в эксперименте. *Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С., Никифоров С.Б., Лозовская Е.А., Артемьева А.В.*

212

Nanobiocomposite based on dihydroquercetin and arabinogalactan in the form of a gel for external use as a means for the treatment of chronic venous insufficiency in an experiment *Kovalskaya G.N., Kolmakova E.S., Nikiforov S.B., Lozovskaya E.A., Artemieva A.V.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

Анализ внутригодовой пространственной динамики заболеваемости внебольничной пневмонией в городской среде. *Кравченко Н.А., Галёс Д.А., Хакимова М.И., Ботвинкин А.Д.*

219

Analysis of intra annual spatial dynamics of community-acquired pneumonia incidence in the urban environment. *Kravchenko N.A., Galyos D.A., Khakimova M.I., Botvinkin A.D.*

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЛИПИДОВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В ПРОГРАММИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ (ЛИПОАПОПТОЗЕ)

**Ишутина Н.А.,
Андриевская И.А.**

ФГБНУ «Дальневосточный научный
центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина,
22, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ишутина Наталия Александровна,
e-mail: ishutina-na@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В последние годы понимание механизмов, участвующих в регуляции сигнальных путей липоапоптоза, значительно расширилось. Однако многие механизмы индукции апоптоза липидами, а также молекулами, опосредующими внутриклеточные и системные сигналы, принадлежащие АФК/фермент-зависимым метаболитам фосфолипидов, до конца не ясны.

В обзоре обобщены современные представления о механизмах индукции апоптотической гибели клеток некоторыми липидными молекулами. Литературный поиск осуществляли в базе данных «PubMed», «eLIBRARY» с использованием ключевых слова: «апоптоз», «липиды», «жирные кислоты», «эйкозаноиды», «активные формы кислорода».

Дана краткая характеристика сигнальных путей апоптоза. Показана роль активных форм кислорода и зависимых от них продуктов перекисного окисления липидов в регулировании основных сигнальных путей апоптоза. Особое внимание уделено продукту метаболизма фосфолипидов – 4-гидроксисинонелю.

Продемонстрированы про- и антиапоптотические эффекты некоторых простагландинов. Представлены аргументы, согласно которым простагландины серий J и D являются проапоптотическими в большинстве клеток, и данный эффект зависит от активации простаноидного рецептора DP2 и от снижения активности киназы АКТ. Напротив, простагландины серии E и гидроксэйкозатетраеновая кислота действуют противоположно простагландинам серии J и D, снижая уровень апоптоза за счёт активации АКТ и увеличения экспрессии белка Bcl-2.

Дана оценка роли отдельных жирных кислот, участвующих в процессе инициации и трансдукции проапоптотического и антиапоптотического сигнала. Показано, что насыщенные жирные кислоты обладают максимальным повреждающим потенциалом, чем их ненасыщенные аналоги.

Глубокое понимание и расшифровка механизмов, с помощью которых липиды и их метаболиты модулируют активацию сигнальных путей запрограммированной гибели клеток, может помочь в разработке терапевтических стратегий предотвращения ряда заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза.

Ключевые слова: апоптоз, активные формы кислорода, липиды, жирные кислоты, эйкозаноиды

Статья получена: 04.02.2022
Статья принята: 06.06.2022
Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Роль некоторых липидов и их метаболитов в программируемой клеточной гибели (липоапоптозе). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 12-22. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.2

THE ROLE OF SOME LIPIDS AND THEIR METABOLITES IN PROGRAMMED CELL DEATH (LIPOAPOPTOSIS)

Ishutina N.A.,
Andrievskaya I.A.

Far Eastern Scientific Centre
of Physiology and Pathology
of Respiration (Kalinina str. 22,
Blagoveshchensk 675000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia A. Ishutina,
e-mail: ishutina-na@mail.ru

ABSTRACT

In recent years, the understanding of the mechanisms involved in the regulation of lipoapoptosis signaling pathways has expanded considerably. However, many mechanisms of apoptosis induction by lipids as well as molecules mediating intracellular and systemic signals belonging to AOS/enzyme-dependent phospholipid metabolites are not completely clear.

This review summarizes the current understanding of the mechanisms of apoptotic cell death induction by some lipid molecules. Literature search was performed in the database "PubMed", "eLIBRARY" using key words: "apoptosis", "lipids", "fatty acids", "eicosanoids", "reactive oxygen species".

A brief characterization of the signaling pathways of apoptosis is given. The role of reactive oxygen species and their dependent products of lipid peroxidation in the regulation of the main signaling pathways of apoptosis are shown. Particular attention is paid to the product of phospholipid metabolism – 4-hydroxynonenal. Pro- and anti-apoptotic effects of some prostaglandins are demonstrated. Arguments are presented that prostaglandins of series J and D are pro-apoptotic in most cells, and this effect depends on activation of the prostanoid receptor DP2 and on reduction of AKT kinase activity. In contrast, the E-series prostaglandins and hydroxyecosatetraenoic acid act opposite to the J-series and D-series prostaglandins, reducing apoptosis by activating AKT and increasing Bcl-2 protein expression.

The role of individual fatty acids involved in the initiation and transduction of proapoptotic and anti-apoptotic signals is assessed. It was shown that saturated fatty acids have the maximum damaging potential than their unsaturated counterparts. An in-depth understanding and deciphering of the mechanisms by which lipids and their metabolites modulate the activation of signaling pathways of programmed cell death can help to develop therapeutic strategies to prevent a number of diseases associated with impaired regulation of apoptosis.

Key words: apoptosis, reactive oxygen species, lipids, fatty acids, eicosanoids

Received: 04.02.2022
Accepted: 06.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. The role of some lipids and their metabolites in programmed cell death (lipoapoptosis). *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 12-22. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.2

ТИПЫ КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ

За последнее десятилетие Комитет по номенклатуре клеточной смерти сформулировал руководящие принципы для определения и интерпретации клеточной смерти с морфологической, биохимической и функциональной точек зрения. Гибель клеток, которая поддерживает гомеостаз организма и клеток, была определена как необратимая потеря целостности плазматической мембраны, связанная с изменениями в метаболизме мембранных липидов. По морфологическим критериям в клетках млекопитающих выделяют три типа гибели клеток: аутофагия, некроз и апоптоз [1].

Аутофагия – это эволюционно законсервированный катаболический путь, который позволяет клеткам деградировать и перерабатывать клеточные компоненты. Данный процесс в основном поддерживает баланс между производством клеточных компонентов и разрушением повреждённых или ненужных органелл. Аутофагия не зависит от рецептора смерти, и мишень рапамицина (TOR, target of rapamycin) действует как эффективный привратник, на который он оказывает ингибирующее действие [2].

Некроз – это случайная и неконтролируемая форма гибели клеток, в которой отсутствуют основные сигнальные события. Факторы, вызывающие некроз, являются внешними по отношению к клеткам или тканям, такие как физическое повреждение (механический стресс и индуцированный детергентом цитолиз), инфекция, токсины или травма, которые могут привести к повреждению клеток, к нерегулируемому перевариванию клеточных компонентов и преждевременной гибели клеток. Некроз часто связан с патологическими состояниями, такими как повреждение органов. Существует два основных пути некроза: путь рецептора смерти, который стимулируется фактором некроза опухоли альфа (TNF α , tumor necrosis factor alpha), лигандом Fas и связанным с TNF лигандом, индуцирующим апоптоз (TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand), и митохондриальный путь, который приводит к генерации активных форм кислорода (АФК), истощению АТФ, накоплению H⁺ и, как следствие, развитию ацидоза и митохондриальной дисфункции [3]. Следует указать, что была идентифицирована относительно новая форма некроза, названная некроптозом или запрограммированным некрозом. Он проявляет признаки некроза и апоптоза и не зависит от каспазы, но зависит от взаимодействия протеинкиназы с рецепторами [4].

Апоптоз, или так называемая запрограммированная смерть клеток, представляет собой тип гибели клеток, который не участвует в воспалительной реакции и происходит под строгим контролем. В отличие от аутофагии и некроза, апоптотическая передача сигналов запускается либо рецептором смерти (внешний путь), либо митохондриями (внутренний путь) [5]. Внешний путь заключается в том, что рецептор смерти, активируемый TNF α , лигандом Fas (CD95/APO1, cluster of differentiation 95/apoptotic antigen 1) или TRAIL, приводит к сборке вызывающего смерть сигнального комплекса, образован-

ного рецепторами смерти, адапторными белками и каспазами (протеазы, специфичные для цистеиниласпартата), такие как каспаза-8 и каспаза-10. Каспаза-8 непосредственно запускает активацию каспазы-3 или может взаимодействовать с внутренним путём апоптоза, расщепляя Bid (проапоптотический член семейства В-клеточная лимфома 2, B-cell lymphoma 2), чтобы сформировать усечённый (truncated) Bid (tBid), который перемещает в митохондрии и приводит к высвобождению цитохрома С. Внутренний путь может быть инициирован множеством независимых от рецепторов стимулов, таких как токсины и радиация, способствующих изменению свойств и функций митохондриальных мембран. Проницаемость внешней мембраны митохондрий приводит к высвобождению цитохрома С, который взаимодействует с апоптотическим фактором активации протеазы 1 (Araf-1, apoptosis protease activating factor-1) и про-каспазой-9 с образованием комплекса активации каспазы – апоптосомы. Ответ на рецептор смерти и проницаемость митохондриальной мембраны напрямую связаны с метаболизмом липидов [6].

Следует указать на индуцированный стрессом эндоплазматического ретикулума (ЭР) путь апоптоза. Избыточное производство АФК приводит к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окисленных белков, что, как и накопление ионов Ca²⁺, способствует индукции стресса в ЭР и активирует индуцированный стрессом ЭР путь апоптоза. Следовательно, каскад метаболических реакций приводит к увеличению транспорта ионов Ca²⁺ в митохондрии, активируя митохондриальный путь апоптоза и, таким образом, способствует гибели клеток [7, 8].

БИОАКТИВНЫЕ ЛИПИДНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И АПОПТОЗ

Многие биоактивные липидные молекулы играют важную роль в регуляции различных функций клеток. Здесь мы попытались обсудить некоторые биоактивные липидные молекулы, которые инициируют апоптоз или образуются в липидном метаболизме и связаны с апоптозом.

Активные формы кислорода и зависимые от них продукты перекисидации липидов

В настоящее время признано, что АФК играют важную роль в регулировании общего клеточного метаболизма, включая апоптоз. Избыточное образование АФК, часто связанное с экзогенными факторами, может привести к сдвигу окислительно-восстановительного баланса в сторону прооксидантных реакций, которые вызывают окислительный стресс [9, 10]. Следовательно, АФК модифицируют основные биоактивные макромолекулы, такие как ДНК, липиды и белки. При повреждении АФК структура и функция ДНК изменяются, потенциально стимулируя активацию так называемого «хранителя генома» – белка p53, который запускает процесс апоптоза [11]. Кроме того, модификации липидов приводят

к образованию липидных медиаторов, которые, независимо от АФК, вызывают изменения в структуре сигнальных и структурных белков. Эти изменения могут способствовать метаболической дисрегуляции, включая модификацию активности фактора транскрипции, и, следовательно, могут вызывать гибель клеток [12, 13]. Таким образом, АФК могут участвовать в регуляции основных сигнальных путей апоптоза.

Липидные медиаторы, продуцируемые из фосфолипидов, являются решающими факторами апоптоза. Их генерация усиливается действием АФК [14]. Фосфолипиды являются структурными элементами биологических мембран, а липидный бислой представляет собой важную платформу для белков, участвующих в передаче сигналов в клетках, которые влияют на межклеточные взаимодействия, экспрессию генов и иммунный ответ [15]. Однако под влиянием биологических, химических и физических патологических факторов фосфолипиды мембран через АФК- и фермент-зависимые механизмы метаболизируются до липидных медиаторов, которые, в свою очередь, через различные метаболические пути модулируют процесс апоптоза [16].

Одним из наиболее известных продуктов метаболизма фосфолипидов, зависящего от АФК, является 4-гидроксиноненаль (4-HNE, 4-hydroxynonenal), который способствует моделированию клеточных сигналов, в том числе связанных с процессом апоптоза. Доказательством этого являются исследования A. Sharma et al. (2008), которые показали, что 4-HNE может изменять структуру белка mouse double minute 2 (MDM2), разрушая комплекс MDM2-p53. Авторы также отмечают, что белок p53 активируется и перемещается в ядро, где он стимулирует транскрипцию проапоптотических белков, включая BCL2 Associated X (Bax), (ответственный за высвобождение проапоптотических факторов из митохондрий) и эффекторную каспазу-3 [17].

4-HNE может также взаимодействовать с другими белками, например, он образует аддукты с остатками гистидина 196, гистидина 267, цистеина 311 и серина 473 серин/треониновой протеинкиназы (АКТ, serine/threonine kinase), что приводит к снижению чувствительности АКТ к фосфорилированию. Кроме того, модификация серина 473, который считается первичным регуляторным сайтом АКТ, приводит к снижению активности белка [18, 19]. Поскольку АКТ обладает антиапоптотическим действием за счёт ингибирования нескольких проапоптотических факторов (включая Acinus, Bad, Bax, каспазу-9) и активации антиапоптотических белков (CREB (cyclic AMP response element binding protein) и IKK α (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit alpha)), подавление активности АКТ приводит к значительному увеличению апоптоза. Более того, 4-HNE снижает антиоксидантную способность клеток, модифицируя структуры глутатиона и глутатионпероксидазы, увеличивая окислительный стресс [20]. Эти условия способствуют фосфорилированию внутриклеточных протеинкиназ, активирующихся под действием митогенов (MAPK, mitogen-activated protein kinase), а именно киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK, extracellular

signal-regulated kinases) 1/2 (MAPK ERK 1/2), что приводит к активации этого пути и усилению апоптоза. Хотя механизм этого явления до конца не изучен, вклад окислительного стресса демонстрируется открытием того факта, что антиоксиданты частично устраняют 4-HNE-индуцированный апоптоз [21].

Сходным с проапоптотической активностью 4-HNE является действие другого продукта окислительной фрагментации липидов, 4-гидроксигексаналя (4-HNE). Активация инфламмосомы NLRP3, криопирин (cryopyrin), индуцированная 4-HNE, была обнаружена с увеличением активности каспазы-1, высвобождением провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18, interleukin-1 β и interleukin 18) и экспрессии генов, связанных с воспалением NLRP3 (NLRP3, IL-1 β , IL-18 и каспаза-1). Ингибирование каспазы-1 или провоспалительных цитокинов приводит к значительному снижению уровня апоптоза, предполагая, что каждая из них играет значительную роль в апоптозе, индуцированном 4-HNE [22, 23]. Эти данные указывают на участие 4-HNE и 4-HNE в рецепторном пути апоптоза.

Следует указать и о том, что апоптоз, вызванный факторами, инициирующими окислительный стресс, часто сопровождается повышением уровня другого продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) [24–26]. Однако в настоящее время нет доказательств того, что МДА непосредственно участвует в процессе апоптоза, хотя он может участвовать в стимуляции метаболических путей липидов, которые влияют на апоптоз.

Альтернативой образованию реакционноспособных альдегидов является внутримолекулярная циклизация гидропероксидов липидов [27]. Это вызывает образование производных простагландинов, включая изопростаны (из арахидоновой кислоты) и нейпростаны (из докозагексаеновой кислоты), которые характеризуются наличием циклопентанового кольца [28]. Циклические производные липидов увеличивают продукцию АФК в митохондриях и дополнительно нарушают окислительно-восстановительный баланс за счёт окисления эндогенных антиоксидантов, в частности глутатиона [29]. Генерируемые АФК могут модифицировать ДНК, вызывая окисление азотистых оснований, особенно гуанина, что, в свою очередь, приводит к активации белка p53, который запускает митохондриальный путь апоптоза [30]. MAPK ERK1/2 также участвует в апоптозе, индуцированном изопростаном. Следовательно, авторы отмечают, что ингибирование MAPK ERK1/2 приводит к значительному снижению, но не к полному подавлению апоптоза, индуцированного изопростаном [16].

Изопростаны взаимодействуют с клетками посредством нескольких механизмов, в том числе путём реакции с остатками фенилаланина 196/184 и аспарагиновой кислоты 193 на тромбоксаноподобных простаноидных (ТП) рецепторах, частичными агонистами которых они являются. Активация ТП рецепторов их полными агонистами вызывает ингибирование апоптоза [31]. Однако пока неясно, стимулируют ли изопростаны в качестве частичных агонистов или ингибируют процесс апоптоза через реакции с ТП рецепторами. Таким обра-

зом, механизмы взаимодействия продуктов ПОЛ в процессе апоптоза остаются открытым вопросом.

Продукты ферментозависимого метаболизма липидов. Эйкозаноиды

В апоптозе роль эйкозаноидов до конца не изучена, хотя была продемонстрирована их способность модулировать три основных пути апоптоза. Однако активация митохондриального пути может быть вторичной как по отношению к рецепторному пути, так и по отношению к пути, связанному со стрессом ЭР, и эти пути могут активироваться как одновременно, так и независимо. Это значительно затрудняет однозначное определение задействованных молекулярных механизмов, особенно для молекул, участвующих во многих различных метаболических процессах, таких как эйкозаноиды. Для некоторых эйкозаноидов даже неясно, является ли их роль однозначно про- или антиапоптотической. Похоже, что на это влияет тип клеток. Различное распределение как киназ, так и рецепторов в разных клетках приводит к различному вовлечению эйкозаноидов. Рассмотрим некоторые механизмы, инициирующие апоптоз эйкозаноидами.

По данным зарубежных авторов, простагландины (PG, prostaglandin) способствуют апоптозу путём повышения продукции лигандов для рецепторов смерти, что стимулирует путь рецепторов апоптоза. В случае провоспалительных PG серии J было продемонстрировано, что в кератиноцитах ответственным лигандом является TNF α . Это было проиллюстрировано с использованием нокадауна *TNF α siRNA* и ингибирования рецепторов TNFR1 и TNFR2 их антагонистами. Оба этих подхода вызвали ингибирование апоптоза, индуцированного PG J. Авторы предполагают, что данный эффект возникает в результате активации простаноидного рецептора D2 (DP2, prostanoid receptor D2) агонистами, такими как 15-deoxy- Δ -12,14-prostaglandin J2 (15d-PGJ2), тем самым вызывая повышение продукции АФК и активацию MAPK p38, p42, p44 и MAPK ERK1, и MAPK ERK2, увеличивая транскрипцию TNF α [32]. Также было показано, что PG серии D активируют рецепторный путь апоптоза в хондроцитах, что также может зависеть от стимуляции продукции TNF α [33]. Это предполагает, что PG D также являются агонистами рецептора DP2 [34].

PG серии J также способны вызывать стресс в ЭР и, таким образом, стимулировать апоптоз. Показано, что PG J способствует увеличению экспрессии белка ССААТ-enhancer-binding protein C/EBP (CHOP) в раковых клетках и, следовательно, инициирует снижение транскрипции антиапоптотического белка Bcl-2 [35]. Это, вероятно, влияет на другие последствия стресса ЭР. PG D₂ имеет сходный эффект, поскольку индукция стресса ЭР была продемонстрирована как следствие активации рецептора DP2 [36]. Участие PG в индукции стресса ЭР также вызывает увеличение экспрессии фермента циклооксигеназы-2, который участвует в синтезе PG [37]. Данный факт указывает на существование обратной положительной петли связи между PG и стрессом ЭР. Кроме того, активация рецептора DP2 также приводит к актива-

ции апоптоза через митохондриальный путь. Агонисты DP2, такие как PG J2 и PG D2, вызывают снижение антиапоптотической активности АКТ (измеряемой по уровню его фосфорилирования) и, как следствие, повышение уровня апоптоза [38]. Это увеличение опосредуется, среди прочего, увеличением экспрессии *Bax*, который, воздействуя на митохондрии, высвобождает проапоптотические факторы, главным образом, цитохром С. Однако в лимфоцитах Th2 с дефицитом IL-2 агонисты DP2, такие как PGD2 и 13,14-дигидро-15-кето простагландин D2 (13,14-dihydro-15-keto prostaglandin D2 (DK-PGD2)) действуют как антиапоптотические факторы, активируя фосфоинозитид-3-киназу (phosphoinositide-3-kinases, PI3K), антиапоптотический активатор АКТ [39]. Всё-таки оказывается, что антиапоптотический эффект PG D2 ограничивается IL-2-дефицитными Th-лимфоцитами.

Эйкозаноиды, включая PG E, 12-, 15-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (12-, 15-hydroxy eicosatrienoic acid (HETE)), способны увеличивать экспрессию Bcl-2, белка, ингибирующего митохондриальный путь апоптоза [27]. Следовательно, данные эйкозаноиды могут также оказывать антиапоптотическое действие на митохондриальный путь. В случае PG E2 стимуляция экспрессии Bcl-2 происходит из-за активации простаноидного рецептора типа E (PE2). Активация PE2 снижает экспрессию p53, одного из наиболее важных активаторов апоптоза, который работает через несколько механизмов, включая ингибирование экспрессии и активности Bcl-2 [40]. 15-HETE и 12-HETE могут также косвенно воздействовать на Bcl-2, стимулируя экспрессию факторов транскрипции, включая сиртуин 1 (SIRT1, sirtuin) и интегрин-связанную киназу (ILK, integrin-linked kinase) [41, 42].

В лёгочных эпителиальных клетках 20-HETE действует путём активации НАДФН-оксидазы, слегка повышая уровень АФК, что неожиданно оказывает антиапоптотический эффект. Таким образом, было высказано предположение, что использование антиоксидантов может отменить защитный эффект 20-HETE на клетки. В самом деле, небольшое повышение уровня АФК вызывает активацию цитопротекторных путей, не вызывая окислительного повреждения клеток, которое могло бы привести к активации проапоптотических путей [43]. Хотя точные механизмы действия PG *in vivo* не определены, известно, что PG серии D снижают выживаемость опухолевых клеток, в то время как исследования на животных показали, что у мышей отсутствует простагландин-D-синтаза липокалинового типа, которая ослабляет злокачественные свойства опухолевых клеток [44]. Однако ещё предстоит выяснить, какие пути апоптоза участвуют в этом процессе.

Есть данные, доказывающие участие в процессе апоптоза PG серии A. PG A1 запускает апоптоз в раковых клетках посредством процесса, который влечёт за собой специфическую активацию изоформ *H-* и *N-Ras*, что приводит к активации каспаз [45]. Другие авторы изучали защитные эффекты и молекулярный механизм PG A1 на апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов сердца у крыс [46]. Также показано, что PG A2 индуцирует активацию белка p53 в клеточной линии рака толстой кишки

через ДНК-ПК, а р53, в свою очередь, усиливает экспрессию рецептора смерти 5 (DR5, death receptor 5) на уровне транскрипции, что в итоге приводит к возникновению каспазо-зависимого апоптоза [47].

Следовательно, PG серий J и D являются проапоптотическими в большинстве клеток, и данный эффект зависит от активации ПР2 и частично от снижения активности киназы АКТ. Напротив, PG серии E и HETE, по-видимому, действуют противоположно PG серии J и D, снижая уровень апоптоза за счёт активации АКТ и увеличения экспрессии Bcl-2.

Жирные кислоты

В настоящее время установлено, что высокий уровень циркулирующих свободных жирных кислот (ЖК) является важным триггером апоптоза в разных типах клеток. Однако основной механизм, с помощью которого свободные ЖК приводят к апоптозу, не совсем понятен.

Исследования, проведённые J. Sramek et al. (2021), показали, что насыщенные ЖК вызывают апоптоз в β -клетках поджелудочной железы, тогда как ненасыщенные ЖК способны ингибировать проапоптотический эффект насыщенных ЖК. Показано, что насыщенные ЖК вызывают стресс ЭР, который, в свою очередь, индуцирует апоптоз. По-видимому, основным медиатором является фактор транскрипции СНОР. Посредством регуляции экспрессии/активности про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2, а также потенциально за счёт увеличения продукции АФК, СНОР включает митохондриальный путь индукции апоптоза. Передача сигналов стресса ЭР, по данным исследователей, ведёт к передаче сигналов аутофагии, которая может активировать каспазу-8. Помимо этого авторы отмечают, что насыщенные ЖК активируют или ингибируют различные пути передачи сигналов, т. е. передачу сигналов р38 MAPK, передачу сигналов ERK, передачу сигналов церамидов, передачу сигналов АКТ и передачу сигналов PKC. Это также может привести к активации митохондриального пути апоптоза. Ингибирование передачи сигналов АКТ может быть опосредовано несколькими путями: например, передачей сигналов стресса ЭР, церамида, а также может быть следствием передачи сигналов аутофагии [48].

Следует указать, что окисление ЖК является источником повышенной продукции митохондриальных АФК [49], которые, в свою очередь, являются проапоптотическими молекулами [12].

Также доказано, что ЖК активируют аденозинмонофосфат (АМФ)-активированную протеинкиназу, киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (ERK), передачу сигналов рецепторов, сопряжённых с G-белком, Toll-подобный рецептор 4AMPK/nuclear factor κ B (NF- κ B), передачу сигналов протеинкиназы C, сфингомиелиназы и церамида в регуляции апоптоза [48], что ещё раз доказывает их участие в активации митохондриального пути апоптоза.

Пальмитиновая кислота (ПК) является наиболее распространённой насыщенной длинноцепочечной ЖК в пище, которая вызывает апоптоз в различных типах клеток [50–52]. Однако о молекулярных механизмах ток-

сичности ПК известно немного. L. Yang et al. (2018) описали влияние ПК на пролиферацию и апоптоз клеток в человеческих остеобластоподобных клетках. Авторы показали, что ПК ингибирует жизнеспособность клеток и индуцирует их апоптоз дозозависимым образом, посредством стресса ЭР и аутофагии [53]. Индукцию апоптоза ПК через активацию стресса ЭР доказали на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 [54]. Однако установлено, что олеиновая кислота (ОК) снижает гепатоцеллюлярную липотоксичность, вызванную ПК за счёт ингибирования стресса ЭР и пироптоза [55]. Другие авторы исследовали клеточные механизмы, лежащие в основе защитных эффектов ОК против липотоксического действия пальмитата в клетках поджелудочной железы. Было показано, что ОК значительно ослабляла вызванное ПК повышение уровней проапоптотического белка Bak, апоптотических белков каспаза-3 и PARP. Напротив, ОК восстанавливала пониженные уровни антиапоптотических белков семейства Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL и индуцирующий белок дифференцировки клеток миелоидной лейкемии) в клетках, обработанных ПК [56]. Следует также указать о том, что защиту от цитотоксических эффектов ПК помимо ОК обеспечивает и другая мононенасыщенная ЖК – пальмитолеиновая, путём активации метаболического регулятора AMPK в эндотелиальных клетках сосудов пуповины человека [57], а также линолевая и α -линоленовая ЖК в клетках микроглии [58].

Помимо этого, ПК индуцирует каспазозависимый апоптоз подоцитов через митохондриальный путь, и выработка митохондриальных АФК участвует в этом процессе, таким образом, потенциально способствуя повреждению подоцитов [59].

Интересен тот факт, что насыщенная миристиновая кислота (МК) потенцирует пальмитат-опосредованный липоапоптоз, стресс ЭР, активацию каспазы-3 и высвобождение цитохрома C в первичных гепатоцитах мыши. Более того, первичные гепатоциты мыши кинетически поддерживает индуцированное ПК общее содержание церамида путём стимуляции дегидроцерамид-дегидрогеназы и переключает профиль церамида с пониженного на повышенный церамид 14:0 / церамид 16:0 без изменения средне- и длинноцепочечных церамидов [60].

Однако результаты С.Н. Lee et al. (2014) показали, что длинноцепочечная ненасыщенная эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) ослабляет пальмитат-индуцированную гибель клеток и активацию белков, связанных с апоптозом, таких как каспаза-3, р53 и Bax. Кроме того, ЭПК снижает индуцированное пальмитатом увеличение образования АФК, активацию НАДФН-оксидазы и активацию индуцибельной синтазы оксида азота. ЭПК также восстанавливает пальмитат-опосредованное снижение эндотелиальной синтазы оксида азота и фосфорилирование AMP-активированной протеинкиназы (AMPK) [61]. Аналогичный ингибирующий эффект пальмитат-опосредованной гибели клеток был выявлен для другой длинноцепочечной полиненасыщенной ЖК – докозагексаеновой. Данный эффект опосредуется путями PI3K/АКТ и mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) [62, 63].

Таким образом, насыщенные ЖК являются мощными стимуляторами апоптотической гибели клеток, тогда как ненасыщенные ЖК способны ингибировать проапоптотический эффект насыщенных ЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературы показал, что различные липидные молекулы могут участвовать в регуляции основных сигнальных путей апоптоза. АФК, а также АФК-зависимые продукты ПОЛ являются проапоптотическими факторами. Данные медиаторы могут активировать апоптоз через митохондриальные, рецепторные или ЭР стресс-зависимые пути. Метаболизм фосфолипидов также является важным регулятором апоптоза, продуцируя проапоптотические РГ серии D и J, а также антиапоптотические PGE и 12-НЕТЕ, 20-НЕТЕ. Накопление свободных ЖК приводит к активации митохондриального и рецепторного путей апоптоза, а также к аутофагии в результате комплексной активации нескольких сигнальных путей.

Различные липидные молекулы изменяют ответ клетки на действие индукторов по-разному, в зависимости от природы и концентрации. Изменения в качественном и количественном составе липидов могут непосредственно влиять на рецепторы и сигнальные системы, а в качестве биоэффекторов быть одним из механизмов, через который запускаются процессы программируемой клеточной гибели.

Несмотря на значительные достижения в области исследований программируемой клеточной гибели, данная тема до сих пор остаётся недостаточно раскрытой, особенно в разделе липидопосредованных механизмов. Очень интересным представляется поиск факторов, препятствующих инициации апоптотической гибели клеток различными липидными молекулами.

Резюмируя вышеизложенное, можно полагать, что расшифровка механизмов, с помощью которых липиды модулирует активацию сигнальных путей запрограммированной гибели клеток, может помочь в разработке терапевтических стратегий предотвращения ряда заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что представленная статья, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018; 25(3): 486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
- Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell.* 2014; 157(1): 65-75. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.049
- Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019; 39(1): BSR20180992. doi: 10.1042/BSR20180992
- Греков ИС, Кондратьев РБ. Некроптоз: новая форма программируемой гибели клеток (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи.* 2020; 25(3): 83-89.
- Деев РВ, Билялов АИ, Жампеисов ЕМ. Современные представления о клеточной гибели. *Гены и клетки.* 2018; 13(1): 6-19. doi: 10.23868/201805001
- Huang C, Freter C. Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(1): 924-949. doi: 10.3390/ijms16010924
- Новиков В.С., Шустов Е.Б. Современные представления о механизмах клеточной гибели. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук.* 2021; 25(4): 15-27. doi: 10.26163/RAEN.2021.20.91.002
- Исрапилова А.И., Османова П.М., Гаджиева А.К., Магомедова К.М. Современные представления о роли митохондрий в функционировании клетки. *Международный студенческий научный вестник.* 2020; 5: 17.
- Глухов А.И., Грызунова Г.Н., Усай Л.И., Алейникова Т.Л., Черникова Н.В., Бурт А.Ю. Роль апоптоза в патологии некоторых критических состояниях. *General Reanimatology.* 2019; 15(2): 79-98. doi: 10.15660/1813-9779-20192-79-98
- Jastrzab A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol regulates the expression of keratinocyte proteins involved in the inflammation process through transcriptional regulation. *Cells.* 2019; 8(8): 827. doi: 10.3390/cells8080827
- Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ.* 2018; 25(1): 104-113. doi: 10.1038/cdd.2017.169
- Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 5080843. doi: 10.1155/2019/5080843
- Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. *Биоорганическая химия.* 2020; 46(5): 446-485. doi: 10.31857/S013234232005022X
- Kagan VE, Tyurina YY, Sun WY, Vlasova II, Dar H, Tyurina VA, et al. Redox phospholipidomics of enzymatically generated oxygenated phospholipids as specific signals of programmed cell death. *Free Radic Biol Med.* 2020; 147: 231-241. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.028
- Мокрецова М.Ю., Тумасова М.Ю. Роль мембранных фосфолипидов в жизнедеятельности клеток и их связь с заболеваниями нервной системы. *Авиценна.* 2020; 58: 22-29.
- Lee BR, Paing MH, Sharma-Walia N. Cyclopentenone prostaglandins: biologically active lipid mediators targeting inflammation. *Front Physiol.* 2021; 12: 640374. doi: 10.3389/fphys.2021.640374
- Sharma A, Sharma R, Chaudhary P, Vatsyayan R, Pearce V, Jeyabal P-VS, et al. 4-Hydroxynonenal induces p53-mediated apoptosis in retinal pigment epithelial cells. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 480(2): 85-94. doi: 10.1016/j.abb.2008.09.016
- Shearn CT, Fritz KS, Reigan P, Petersen DR. Modification of Akt2 by 4-hydroxynonenal inhibits insulin-dependent Akt signaling in HepG2 cells. *Biochemistry.* 2011; 50(19): 3984-3996. doi: 10.1021/bi200029w

19. Ji G, Yu N, Xue X, Li Z. 4-Hydroxy-2-nonenal induces apoptosis by inhibiting AKT signaling in human osteosarcoma cells. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 873525. doi: 10.1155/2014/873525
20. Abarikwu SO, Pant AB, Farombi EO. 4-Hydroxynonenal induces mitochondrial-mediated apoptosis and oxidative stress in SH-SY5Y human neuronal cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 110(5): 441-448. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00834.x
21. Ji Y, Dai Z, Wu G, Wu Z. 4-Hydroxy-2-nonenal induces apoptosis by activating ERK1/2 signaling and depleting intracellular glutathione in intestinal epithelial cells. *Sci Rep*. 2016; 6: 32929. doi: 10.1038/srep32929
22. Jin X, Wang C, Wu W, Liu T, Ji B, Zhou F. Cyanidin-3-glucoside alleviates 4-hydroxyhexenal-induced NLRP3 inflammasome activation via JNK-c-Jun/AP-1 pathway in human retinal pigment epithelial cells. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 5604610. doi: 10.1155/2018/5604610
23. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, et al. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2018; 7(8): 102. doi: 10.3390/antiox7080102
24. Luo H, Zhai L, Yang H, Xu L, Liu J, Liang H, et al. Dichloroacetonitrile induces cytotoxicity through oxidative stress-mediated and p53-dependent apoptosis pathway in LO2 cells. *Toxicol Mech Methods*. 2017; 27(8): 575-581. doi: 10.1080/15376516.2017.1337257
25. Шичкова Ю.С. Роль путей клеточной сигнализации в развитии последствий окислительного стресса. *Научный электронный журнал Меридиан*. 2020; 3(37): 6-8.
26. Sun J, Wei X, Lu Y, Cui M, Li F, Lu J, et al. Glutaredoxin 1 (GRX1) inhibits oxidative stress and apoptosis of chondrocytes by regulating CREB/HO-1 in osteoarthritis. *Mol Immunol*. 2017; 90: 211-218. doi: 10.1016/j.molimm.2017.08.006
27. Wójcik P, Žarković N, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Involvement of metabolic lipid mediators in the regulation of apoptosis. *Biomolecules*. 2020; 10(3): 402. doi: 10.3390/biom10030402
28. Syta-Krzyżanowska A, Jaročka-Karpowicz I, Kochanowicz J, Turek G, Rutkowski R, Gorbacz K, et al. F2-isoprostanes and F4-neuroprostanes as markers of intracranial aneurysm development. *Adv Clin Exp Med*. 2018; 27(5): 673-680. doi: 10.17219/acem/68634
29. Irazabal MV, Torres VE. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease. *Cells*. 2020; 9(6): 1342. doi: 10.3390/cells9061342
30. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol*. 2019; 25: 101084. doi: 10.1016/j.redox.2018.101084
31. Bauer J, Ripperger A, Frantz S, Ergün S, Schwedhelm E, Benndorf RA. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: Implications of isoprostane-mediated thromboxane A2 receptor activation. *Br J Pharmacol*. 2014; 171(13): 3115-3131. doi: 10.1111/bph.12677
32. Koyani CN, Windischhofer W, Rossmann C, Jin G, Kickmaier S, Heinzel FR, et al. 15-deoxy- Δ 12, 14-PGJ2 promotes inflammation and apoptosis in cardiomyocytes via the DP2/MAPK/TNF α axis. *Int J Cardiol*. 2014; 173(3): 472-480. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.086
33. Zhu F, Wang P, Kontogianni-Konstantopoulos A, Konstantopoulos K. Prostaglandin (PG)D2 and 15-deoxy- Δ 12,14-PGJ2, but not PGE2, mediate shear-induced chondrocyte apoptosis via protein kinase A-dependent regulation of polo-like kinases. *Cell Death Differ*. 2010; 17(8): 1325-1334. doi: 10.1038/cdd.2010.13
34. Luo G, Li F, Li X, Wang Z-G, Zhang B. TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway. *Mol Med Rep*. 2018; 17(5): 6605-6611. doi: 10.3892/mmr.2018.8698
35. Sperandio M, Demasi APD, Martinez EF, Saad SO, Pericole FV, Vieira KP, et al. 15d-PGJ2 as an endoplasmic reticulum stress manipulator in multiple myeloma in vitro and in vivo. *Exp Mol Pathol*. 2017; 102(3): 434-445. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.05.003
36. Zuo S, Kong D, Wang C, Liu J, Wang Y, Wan Q, et al. CRTH2 promotes endoplasmic reticulum stress-induced cardiomyocyte apoptosis through m-calpain. *EMBO Mol Med*. 2018; 10(3): e8237. doi: 10.15252/emmm.201708237
37. Inceoglu B, Bettaieb A, Haj FG, Gomes AV, Hammock BD. Modulation of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress are key mechanisms for the wide-ranging actions of epoxy fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2017; 133: 68-78. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.08.003
38. Yue L, Haroun S, Parent J-L, de Brum-Fernandes AJ. Prostaglandin D(2) induces apoptosis of human osteoclasts through ERK1/2 and Akt signaling pathways. *Bone*. 2014; 60: 112-121. doi: 10.1016/j.bone.2013.12.011
39. Koyani CN, Windischhofer W, Rossmann C, Jin G, Kickmaier S, Heinzel FR, et al. 15-deoxy- Δ 12, 14-PGJ2 promotes inflammation and apoptosis in cardiomyocytes via the DP2/MAPK/TNF α axis. *Int J Cardiol*. 2014; 173(3): 472-480. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.086
40. Kalouche G, Boucher C, Coste A, Debussche L, Orsini C, Baudouin C, et al. Prostaglandin EP2 receptor signaling protects human trabecular meshwork cells from apoptosis induced by ER stress through down-regulation of p53. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863(9): 2322-2332. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.06.008
41. Li F, You Y, Zhu H. 15-HETE protects pulmonary artery smooth muscle cells against apoptosis via SIRT1 regulation during hypoxia. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108: 325-330. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.166
42. Liu Q, Tan W, Che J, Yuan D, Zhang L, Sun Y, et al. 12-HETE facilitates cell survival by activating the integrin-linked kinase/NF- κ B pathway in ovarian cancer. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 5825-5838. doi: 10.2147/CMAR.S180334
43. Dhanasekaran A, Bodiga S, Gruenloh S, Gao Y, Dunn L, Falck JR, et al. 20-HETE increases survival and decreases apoptosis in pulmonary arteries and pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(3): H777-H786. doi: 10.1152/ajpheart.01087.2008
44. Omori K, Morikawa T, Kunita A, Nakamura T, Aritake K, Urade Y, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 attenuates malignant properties of tumor endothelial cells. *J Pathol Bacteriol*. 2018; 244(1): 84-96. doi: 10.1002/path.4993
45. Anta B, Pérez-Rodríguez A, Castro J, García-Domínguez CA, Ibiza S, Martínez N, et al. PGA1-induced apoptosis involves specific activation of H-Ras and N-Ras in cellular endomembranes. *Cell Death Dis*. 2016; 7(7): e2311. doi: 10.1038/cddis.2016.219
46. Peng WH, Wang JL, Ren Y, Gao YX, Li G, Wang Y. Inhibitory effects of PGA1 and TRI on the apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells of rats. *Exp Ther Med*. 2017; 14(5): 4288-4292. doi: 10.3892/etm.2017.5079

47. Lee SB, Lee S, Park JY, Lee SY, Kim HS. Induction of p53-dependent apoptosis by prostaglandin A2. *Biomolecules*. 2020; 10(3): 492. doi: 10.3390/biom10030492.

48. Sramek J, Němcová-Fürstová V, Kovář J. Molecular mechanisms of apoptosis induction and its regulation by fatty acids in pancreatic β -cells. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 4285. doi: 10.3390/ijms22084285

49. Кафарова И.В. Взаимоотношения между свободно-радикальными реакциями в живой клетке. *Spirit Time*. 2019; 4-1(16): 4-7.

50. Zou Y, Kong M. Tetrahydroxy stilbene glucoside alleviates palmitic acid-induced inflammation and apoptosis in cardiomyocytes by regulating miR-129-3p/Smad3 signaling. *Cell Mol Biol Lett*. 2019; 24: 5. doi: 10.1186/s11658-018-0125-x

51. Liang Z, Yuan Z, Guo J, Wu J, Yi J, Deng J, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides prevent palmitic acid-evoked apoptosis and autophagy in intestinal porcine epithelial cell line via restoration of mitochondrial function and regulation of MAPK and AMPK/Akt/mTOR signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 478. doi: 10.3390/ijms20030478

52. Татарский В.В. Липоапоптоз: механизм программируемой гибели клеток при действии липидов. *Иммунология гермопоза*. 2017; 15(2): 33-51.

53. Yang L, Guan G, Lei L, Lv Q, Liu S, Zhan X, et al. Palmitic acid induces human osteoblast-like Saos-2 cell apoptosis via endoplasmic reticulum stress and autophagy. *Cell Stress Chaperones*. 2018; 23(6): 1283-1294. doi: 10.1007/s12192-018-0936-8

54. Alnahdi A, John A, Raza H. Augmentation of glucotoxicity, oxidative stress, apoptosis and mitochondrial dysfunction in HepG2 cells by palmitic acid. *Nutrients*. 2019; 11(9): 1979. doi: 10.3390/nu11091979

55. Zeng X, Zhu M, Liu X, Chen X, Yuan Y, Li L, et al. Oleic acid ameliorates palmitic acid induced hepatocellular lipotoxicity by inhibition of ER stress and pyroptosis. *Nutr Metab (Lond)*. 2020; 17: 11. doi: 10.1186/s12986-020-0434-8

56. Ahn JH, Kim MH, Kwon HJ, Choi SY, Kwon HY. Protective effects of oleic acid against palmitic acid-induced apoptosis in pancreatic ar42j cells and its mechanisms. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013; 17(1): 43-50. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.1.43

57. Lee DM, Sevits KJ, Battson ML, Wei Y, Cox-York KA, Gentile CL. Monounsaturated fatty acids protect against palmitate-induced lipoapoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226940. doi: 10.1371/journal.pone.0226940

58. Urso CJ, Zhou H. Palmitic acid lipotoxicity in microglia cells is ameliorated by unsaturated fatty acids. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 9093. doi: 10.3390/ijms22169093

59. Liu T, Chen XM, Sun JY, Jiang XS, Wu Y, Yang S, et al. Palmitic acid-induced podocyte apoptosis via the reactive oxygen species-dependent mitochondrial pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43(1): 206-219. doi: 10.1159/000487673

60. Martínez L, Torres S, Baulies A, Alarcón-Vila C, Elena M, Fabriàs G, et al. Myristic acid potentiates palmitic acid-induced lipotoxicity and steatohepatitis associated with lipodystrophy by sustaining de novo ceramide synthesis. *Oncotarget*. 2015; 6(39): 41479-41496. doi: 10.18632/oncotarget.6286

61. Lee CH, Lee SD, Ou HC, Lai SC, Cheng YJ. Eicosapentaenoic acid protects against palmitic acid-induced endothelial dysfunction via activation of the AMPK/eNOS pathway. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(6): 10334-10349. doi: 10.3390/ijms150610334

62. Descorbeth M, Figueroa K, Serrano-Illán M, De León M. Protective effect of docosahexaenoic acid on lipotoxicity-mediated cell death in Schwann cells: Implication of PI3K/AKT and mTORC2 pathways. *Brain Behav*. 2018; 8(11): e01123. doi: 10.1002/brb3.1123

63. Montero ML, Liu JW, Orozco J, Casiano CA, De Leon M. Docosahexaenoic acid protection against palmitic acid-induced lipotoxicity in NGF-differentiated PC12 cells involves enhancement of autophagy and inhibition of apoptosis and necroptosis. *J Neurochem*. 2020; 155(5): 559-576. doi: 10.1111/jnc.15038

REFERENCES

1. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018; 25(3): 486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4

2. Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell*. 2014; 157(1): 65-75. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.049

3. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep*. 2019; 39(1): BSR20180992. doi: 10.1042/BSR20180992

4. Grekov IS, Kondratyuk RB. Necroptosis: A new form of programmed cell death (literature review). *Medical and Social Problems Of Family*. 2020; 25(3): 83-89. (In Russ.).

5. Deev RB, Bilyalov AI, Zhampeisov EV. Modern ideas about cell death. *Genes & Cells*. 2018; 13(1): 6-19. (In Russ.). doi: 10.23868/201805001

6. Huang C, Freter C. Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(1): 924-949. doi: 10.3390/ijms16010924

7. Novikov VS, Shustov EB. Modern ideas of cell death mechanisms. *Herald of Education and Science Development of the Russian Academy of Natural Sciences*. 2021; 25(4): 15-27. (In Russ.). doi: 10.26163/RAEN.2021.20.91.002

8. Israpilova AI, Osmanova PM, Gadjeva AK, Magomedova KM. Modern views on the role of mitochondria in the functioning of cells. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik*. 2020; 5: 17. (In Russ.).

9. Glukhov AI, Gryzunova GN, Usay LI, Aleynikova TL, Chernikova NV, Burt AY. The role of apoptosis in the pathogenic mechanism of critical states (review). *General Reanimatology*. 2019; 15(2): 79-98. (In Russ.). doi: 10.15660/1813-9779-20192-79-98

10. Jastrzab A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol regulates the expression of keratinocyte proteins involved in the inflammation process through transcriptional regulation. *Cells*. 2019; 8(8): 827. doi: 10.3390/cells8080827

11. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ*. 2018; 25(1): 104-113. doi: 10.1038/cdd.2017.169

12. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 5080843. doi: 10.1155/2019/5080843

13. Shlapakova TI, Kostin RK, Tyagunova EE. Reactive oxygen species: involvement in cell processes and progression of pathology. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2020; 46(5): 446-485. (In Russ.). doi: 10.31857/S013234232005022X

14. Kagan VE, Tyurina YY, Sun WY, Vlasova II, Dar H, Tyurin VA, et al. Redox phospholipidomics of enzymatically generated oxygenated phospholipids as specific signals of programmed cell death. *Free Radic Biol Med.* 2020; 147: 231-241. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.028
15. Mokretsova MYu, Tumasova MYu. Role of membrane phospholipides in the life of cells and their connection with diseases of the nervous system. *Avitsenna.* 2020; 25: 22-29. (In Russ.).
16. Lee BR, Paing MH, Sharma-Walia N. Cyclopentenone prostaglandins: biologically active lipid mediators targeting inflammation. *Front Physiol.* 2021; 12: 640374. doi: 10.3389/fphys.2021.640374
17. Sharma A, Sharma R, Chaudhary P, Vatsyayan R, Pearce V, Jeyabal P-VS, et al. 4-Hydroxynonenal induces p53-mediated apoptosis in retinal pigment epithelial cells. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 480(2): 85-94. doi: 10.1016/j.abb.2008.09.016
18. Shearn CT, Fritz KS, Reigan P, Petersen DR. Modification of Akt2 by 4-hydroxynonenal inhibits insulin-dependent Akt signaling in HepG2 cells. *Biochemistry.* 2011; 50(19): 3984-3996. doi: 10.1021/bi200029w
19. Ji G, Yu N, Xue X, Li Z. 4-Hydroxy-2-nonenal induces apoptosis by inhibiting AKT signaling in human osteosarcoma cells. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 873525. doi: 10.1155/2014/873525
20. Abarikwu SO, Pant AB, Farombi EO. 4-Hydroxynonenal induces mitochondrial-mediated apoptosis and oxidative stress in SH-SY5Y human neuronal cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012; 110(5): 441-448. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00834.x
21. Ji Y, Dai Z, Wu G, Wu Z. 4-Hydroxy-2-nonenal induces apoptosis by activating ERK1/2 signaling and depleting intracellular glutathione in intestinal epithelial cells. *Sci Rep.* 2016; 6: 32929. doi: 10.1038/srep32929
22. Jin X, Wang C, Wu W, Liu T, Ji B, Zhou F. Cyanidin-3-glucoside alleviates 4-hydroxyhexenal-induced NLRP3 inflammasome activation via JNK-c-Jun/AP-1 pathway in human retinal pigment epithelial cells. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 5604610. doi: 10.1155/2018/5604610
23. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, et al. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants (Basel).* 2018; 7(8): 102. doi: 10.3390/antiox7080102
24. Luo H, Zhai L, Yang H, Xu L, Liu J, Liang H, et al. Dichloroacetonitrile induces cytotoxicity through oxidative stress-mediated and p53-dependent apoptosis pathway in LO2 cells. *Toxicol Mech Methods.* 2017; 27(8): 575-581. doi: 10.1080/15376516.2017.1337257
25. Shichkova YuS. Role of cellular signals ways in development of consequences of oxidative stress. *Nauchnyy elektronnyy zhurnal Meridian.* 2020; 3(37): 1-5. (In Russ.).
26. Sun J, Wei X, Lu Y, Cui M, Li F, Lu J, et al. Glutaredoxin 1 (GRX1) inhibits oxidative stress and apoptosis of chondrocytes by regulating CREB/HO-1 in osteoarthritis. *Mol Immunol.* 2017; 90: 211-218. doi: 10.1016/j.molimm.2017.08.006
27. Wójcik P, Żarković N, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Involvement of metabolic lipid mediators in the regulation of apoptosis. *Biomolecules.* 2020; 10(3): 402. doi: 10.3390/biom10030402
28. Syta-Krzyżanowska A, Jaročka-Karpowicz I, Kochanowicz J, Turek G, Rutkowski R, Gorbacz K, et al. F2-isoprostanes and F4-neuroprostanes as markers of intracranial aneurysm development. *Adv Clin Exp Med.* 2018; 27(5): 673-680. doi: 10.17219/acem/68634
29. Irazabal MV, Torres VE. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease. *Cells.* 2020; 9(6): 1342. doi: 10.3390/cells9061342
30. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol.* 2019; 25: 101084. doi: 10.1016/j.redox.2018.101084
31. Bauer J, Ripperger A, Frantz S, Ergün S, Schwedhelm E, Benndorf RA. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: Implications of isoprostane-mediated thromboxane A2 receptor activation. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(13): 3115-3131. doi: 10.1111/bph.12677
32. Koyani CN, Windischhofer W, Rossmann C, Jin G, Kickmaier S, Heinzel FR, et al. 15-deoxy- Δ 12, 14-PGJ2 promotes inflammation and apoptosis in cardiomyocytes via the DP2/MAPK/TNF α axis. *Int J Cardiol.* 2014; 173(3): 472-480. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.086
33. Zhu F, Wang P, Kontogianni-Konstantopoulos A, Konstantopoulos K. Prostaglandin (PG)D2 and 15-deoxy- Δ 12,14-PGJ2, but not PGE2, mediate shear-induced chondrocyte apoptosis via protein kinase A-dependent regulation of polo-like kinases. *Cell Death Differ.* 2010; 17(8): 1325-1334. doi: 10.1038/cdd.2010.13
34. Luo G, Li F, Li X, Wang Z-G, Zhang B. TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway. *Mol Med Rep.* 2018; 17(5): 6605-6611. doi: 10.3892/mmr.2018.8698
35. Sperandio M, Demasi APD, Martinez EF, Saad SO, Pericole FV, Vieira KP, et al. 15d-PGJ2 as an endoplasmic reticulum stress manipulator in multiple myeloma in vitro and in vivo. *Exp Mol Pathol.* 2017; 102(3): 434-445. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.05.003
36. Zuo S, Kong D, Wang C, Liu J, Wang Y, Wan Q, et al. CRTH2 promotes endoplasmic reticulum stress-induced cardiomyocyte apoptosis through m-calpain. *EMBO Mol Med.* 2018; 10(3): e8237. doi: 10.15252/emmm.201708237
37. Inceoglu B, Bettaieb A, Haj FG, Gomes AV, Hammock BD. Modulation of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress are key mechanisms for the wide-ranging actions of epoxy fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017; 133: 68-78. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.08.003
38. Yue L, Haroun S, Parent J-L, de Brum-Fernandes AJ. Prostaglandin D(2) induces apoptosis of human osteoclasts through ERK1/2 and Akt signaling pathways. *Bone.* 2014; 60: 112-121. doi: 10.1016/j.bone.2013.12.011
39. Koyani CN, Windischhofer W, Rossmann C, Jin G, Kickmaier S, Heinzel FR, et al. 15-deoxy- Δ 12, 14-PGJ2 promotes inflammation and apoptosis in cardiomyocytes via the DP2/MAPK/TNF α axis. *Int J Cardiol.* 2014; 173(3): 472-480. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.086
40. Kalouche G, Boucher C, Coste A, Debussche L, Orsini C, Baudouin C, et al. Prostaglandin EP2 receptor signaling protects human trabecular meshwork cells from apoptosis induced by ER stress through down-regulation of p53. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1863(9): 2322-2332. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.06.008
41. Li F, You Y, Zhu H. 15-HETE protects pulmonary artery smooth muscle cells against apoptosis via SIRT1 regulation during hypoxia. *Biomed Pharmacother.* 2018; 108: 325-330. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.166
42. Liu Q, Tan W, Che J, Yuan D, Zhang L, Sun Y, et al. 12-HETE facilitates cell survival by activating the integrin-linked kinase/NF- κ B pathway in ovarian cancer. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 5825-5838. doi: 10.2147/CMAR.S180334
43. Dhanasekaran A, Bodiga S, Gruenloh S, Gao Y, Dunn L, Falck JR, et al. 20-HETE increases survival and decreases apoptosis

in pulmonary arteries and pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(3): H777-H786. doi: 10.1152/ajpheart.01087.2008

44. Omori K, Morikawa T, Kunita A, Nakamura T, Aritake K, Urade Y, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 attenuates malignant properties of tumor endothelial cells. *J Pathol Bacteriol*. 2018; 244(1): 84-96. doi: 10.1002/path.4993

45. Anta B, Pérez-Rodríguez A, Castro J, García-Domínguez CA, Ibiza S, Martínez N, et al. PGA1-induced apoptosis involves specific activation of H-Ras and N-Ras in cellular endomembranes. *Cell Death Dis*. 2016; 7(7): e2311. doi: 10.1038/cddis.2016.219

46. Peng WH, Wang JL, Ren Y, Gao YX, Li G, Wang Y. Inhibitory effects of PGA1 and TRI on the apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells of rats. *Exp Ther Med*. 2017; 14(5): 4288-4292. doi: 10.3892/etm.2017.5079

47. Lee SB, Lee S, Park JY, Lee SY, Kim HS. Induction of p53-dependent apoptosis by prostaglandin A2. *Biomolecules*. 2020; 10(3): 492. doi: 10.3390/biom10030492

48. Sramek J, Němcová-Fürstová V, Kovář J. Molecular mechanisms of apoptosis induction and its regulation by fatty acids in pancreatic β -cells. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 4285. doi: 10.3390/ijms22084285

49. Kafarova IV. The relationship between free-radical reactions in a living cell. *Spirit Time*. 2019; 4-1(16): 4-7. (In Russ.).

50. Zou Y, Kong M. Tetrahydroxy stilbene glucoside alleviates palmitic acid-induced inflammation and apoptosis in cardiomyocytes by regulating miR-129-3p/Smad3 signaling. *Cell Mol Biol Lett*. 2019; 24: 5. doi: 10.1186/s11658-018-0125-x

51. Liang Z, Yuan Z, Guo J, Wu J, Yi J, Deng J, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides prevent palmitic acid-evoked apoptosis and autophagy in intestinal porcine epithelial cell line via restoration of mitochondrial function and regulation of MAPK and AMPK/Akt/mTOR signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 478. doi: 10.3390/ijms20030478

52. Tatarskiy VV. Lipoapoptosis (lipoptosis): a mechanism of programmed cell death by accumulation of lipids. *Hæmatopoiesis Immunology*. 2017; 15(2): 33-51. (In Russ.).

53. Yang L, Guan G, Lei L, Lv Q, Liu S, Zhan X, et al. Palmitic acid induces human osteoblast-like Saos-2 cell apoptosis via endoplasmic reticulum stress and autophagy. *Cell Stress Chaperones*. 2018; 23(6): 1283-1294. doi: 10.1007/s12192-018-0936-8

54. Alnahdi A, John A, Raza H. Augmentation of glucotoxicity, oxidative stress, apoptosis and mitochondrial dysfunction in HepG2 cells by palmitic acid. *Nutrients*. 2019; 11(9): 1979. doi: 10.3390/nu11091979

55. Zeng X, Zhu M, Liu X, Chen X, Yuan Y, Li L, et al. Oleic acid ameliorates palmitic acid induced hepatocellular lipotoxicity by inhibition of ER stress and pyroptosis. *Nutr Metab (Lond)*. 2020; 17: 11. doi: 10.1186/s12986-020-0434-8

56. Ahn JH, Kim MH, Kwon HJ, Choi SY, Kwon HY. Protective effects of oleic acid against palmitic acid-induced apoptosis in pancreatic ar42j cells and its mechanisms. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013; 17(1): 43-50. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.1.43

57. Lee DM, Sevits KJ, Battson ML, Wei Y, Cox-York KA, Gentile CL. Monounsaturated fatty acids protect against palmitate-induced lipoapoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226940. doi: 10.1371/journal.pone.0226940

58. Urso CJ, Zhou H. Palmitic acid lipotoxicity in microglia cells is ameliorated by unsaturated fatty acids. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 9093. doi: 10.3390/ijms22169093

59. Liu T, Chen XM, Sun JY, Jiang XS, Wu Y, Yang S, et al. Palmitic acid-induced podocyte apoptosis via the reactive oxygen species-dependent mitochondrial pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43(1): 206-219. doi: 10.1159/000487673

60. Martínez L, Torres S, Baulies A, Alarcón-Vila C, Elena M, Fabriàs G, et al. Myristic acid potentiates palmitic acid-induced lipotoxicity and steatohepatitis associated with lipodystrophy by sustaining de novo ceramide synthesis. *Oncotarget*. 2015; 6(39): 41479-41496. doi: 10.18632/oncotarget.6286

61. Lee CH, Lee SD, Ou HC, Lai SC, Cheng YJ. Eicosapentaenoic acid protects against palmitic acid-induced endothelial dysfunction via activation of the AMPK/eNOS pathway. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(6): 10334-10349. doi: 10.3390/ijms150610334

62. Descorbeth M, Figueroa K, Serrano-Illán M, De León M. Protective effect of docosahexaenoic acid on lipotoxicity-mediated cell death in Schwann cells: Implication of PI3K/AKT and mTORC2 pathways. *Brain Behav*. 2018; 8(11): e01123. doi: 10.1002/brb3.1123

63. Montero ML, Liu JW, Orozco J, Casiano CA, De Leon M. Docosahexaenoic acid protection against palmitic acid-induced lipotoxicity in NGF-differentiated PC12 cells involves enhancement of autophagy and inhibition of apoptosis and necroptosis. *J Neurochem*. 2020; 155(5): 559-576. doi: 10.1111/jnc.15038

Сведения об авторах

Ишутина Наталья Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Information about the authors

Natalia A. Ishutina – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Irina A. Andrievskaya – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

ПЕРВИЧНАЯ ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ: ДИНАМИКА 2009–2020 гг. И ЕЁ ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ

РЕЗЮМЕ

Петрунько И.Л.^{1,2},
Сергеева Н.В.²

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 ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области» (664075, г. Иркутск, ул. Байкальская, 206, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Петрунько Ирина Леонидовна,
e-mail: petrunkoirina@mail.ru

Цель работы. Изучить динамику первичной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения (БОП) в Иркутской области за 2009–2020 гг. у взрослых, её возможные причины в сравнении с динамикой заболеваемости и смертности.

Материалы и методы. Анализовалась сплошным методом база данных по впервые признанным инвалидами в Иркутской области вследствие БОП лиц. Рассчитывались доля в процентах и уровень первичной инвалидности на 10 тыс. населения. Первичная заболеваемость БОП взрослых и смертность изучались по формам федерального статистического наблюдения. Рассчитывались показатели на 100 тыс. населения. Кроме того, изучались представленные медицинскими организациями данные разбора причин смерти по каждому умершему от БОП.

Результаты. За анализируемые годы число впервые признанных инвалидами вследствие БОП сократилось в 2,2 раза, уровень первичной инвалидности за 2014–2020 гг. – в 1,9 раза.

Основной вклад в первичную инвалидность вследствие БОП все годы вносили циррозы печени.

Первичная заболеваемость БОП в Иркутской области у взрослого населения за 2009–2019 гг. выросла в 1,5 раза. Снижение в 2020 г. в 1,3 раза объясняется приостановлением диспансерных осмотров из-за эпидемии новой корона-вирусной инфекции.

Значительный (в 1,3 раза) рост смертности от БОП произошёл с 2017 г. до 2020 г. Основной вклад в смертность вносят алкогольные причины – циррозы печени, острые панкреатиты.

Для уточнения причины снижения показателей инвалидности от БОП при увеличении заболеваемости и смертности проведён анализ изменений нормативных документов по критериям установления инвалидности.

Заключение. Объяснить снижение доли и уровня первичной инвалидности вследствие БОП только улучшением качества медицинской помощи при росте заболеваемости и смертности не представляется возможным. Определённый вклад в снижение показателей инвалидности внесли изменения нормативных документов по установлению инвалидности, начиная с 2014 г.

Ключевые слова: болезни органов пищеварения, инвалидность, заболеваемость, смертность, взрослое население

Статья получена: 03.03.2022

Статья принята: 04.07.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Петрунько И.Л., Сергеева Н.В. Первичная инвалидность вследствие болезней органов пищеварения в Иркутской области: динамика 2009–2020 гг. и её возможные причины. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 23-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.3

PRIMARY DISABILITY DUE TO DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN THE IRKUTSK REGION: DYNAMICS OF 2009–2020 AND ITS REASONS

Petrunko I.L.^{1,2},
Sergeeva N.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 Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Irkutsk Region (Baikalskaya str. 206, Irkutsk 664075, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina L. Petrunko,
e-mail: petrunkoirina@mail.ru

ABSTRACT

The aim. To study the dynamics of primary disability due to diseases of the digestive system (DDS) in the Irkutsk region for 2009–2020 in adults, its possible causes in comparison with the dynamics of morbidity and mortality of the population.

Materials and methods. The database of persons recognized as disabled for the first time due to the DDS in the Irkutsk region were analyzed by the solid method. The share in percent and the level of primary disability per 10,000 of the adult population were calculated. DDS morbidity and mortality were analyzed according to the forms of state statistics, the indicators were calculated per 100,000 population. In addition, data on the analysis of the causes of death provided by medical organizations for each person who died from DDS was studied.

Results. The number of people recognized as disabled for the first time due to DDS decreased by 2.2 times for the analyzed years, the level of primary disability for 2014–2020 – by 1.9 times. The main contribution to the primary disability due to DDS all the years was made by cirrhosis of the liver. Primary incidence of DDS in the Irkutsk region in the adult population for 2009–2019 increased by 1.5 times (the decline in 2020 was caused by the cessation of dispensary examinations due to the epidemic of a new coronavirus infection). Mortality due DDS increased from 2017 to 2020 by 1.3 times. The main contribution to mortality is made by alcoholic causes – primarily liver cirrhosis, acute pancreatitis.

An analysis was made of changes in regulatory documents according to the criteria for establishing disability to clarify the reason for the decrease in disability rates due DDS at the same time with an increase in morbidity and mortality,

Conclusion. It is not possible to explain the decrease in the proportion and level of primary disability due to DDS only by improving the quality of medical care with an increase in morbidity and mortality. A certain contribution to the reduction of disability rates was made by changes in the normative documents on the establishment of disability, starting from 2014.

Key words: diseases of the digestive system, disability, morbidity, mortality, adult population

Received: 03.03.2022
Accepted: 04.07.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Petrunko I.L., Sergeeva N.V. Primary disability due to diseases of the digestive system in the Irkutsk region: Dynamics of 2009–2020 and its reasons. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 23-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.3

ОБОСНОВАНИЕ

Заболевания пищеварительной системы представляют собой одну из самых серьёзных проблем со здоровьем населения с точки зрения дискомфорта и боли, расходов системы здравоохранения, временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности. В России в последние десятилетия отмечается рост, как заболеваемости, так и смертности от болезней органов пищеварения (БОП). Причиной этого авторы считают сохраняющуюся алкоголизацию населения [1, 2].

По данным Гастроинтестинального альянса (GI Alliance), крупнейшей в США независимой гастроэнтерологической организации, заболевания пищеварительной системы являются среди американцев одной из наиболее распространённых причин инвалидности в трудоспособном возрасте. Среди всех болезней по общей экономической стоимости в США БОП занимают третье место [3].

Как указано на Европейском портале информации здравоохранения (2021 г.), рост смертности от заболеваний органов пищеварения в России больше по сравнению с другими странами [4].

С 2006 по 2017 г. число впервые признанных инвалидами вследствие БОП в России уменьшилось на 40,2 %, а доля БОП среди впервые признанных инвалидами от всех причин при этом увеличилась с 1,6 до 2,1 %. Доля болезней органов пищеварения в уровнях первичной заболеваемости за этот же период увеличилась с 4,4 до 4,8 %. Однако причины такой противоречивой динамики не анализировались [5].

Ранее мы [6] исследовали показатели и структуру инвалидности вследствие БОП в Иркутской области за короткий период (2013–2015 гг.), однако сейчас посчитали необходимым проанализировать динамику инвалидности за последнее десятилетие и выявить её причины, в том числе связь с показателями заболеваемости, смертности и изменением нормативных документов по медико-социальной экспертизе.

Очень важен анализ показателей инвалидности для планирования объёма медицинской помощи и реабилитационных мероприятий. Это и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить динамику первичной инвалидности вследствие БОП в Иркутской области за 2009–2020 гг. у взрослых, её возможные причины в сравнении с динамикой заболеваемости и смертности населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировались сплошным методом за 2009–2012 гг. статистические талоны впервые признанных инвалидами вследствие БОП, а за 2015–2020 гг. – база данных Единой автоматизированной вертикально инте-

грированной информационно-аналитической системы (ЕАВИИАС) медико-социальной экспертизы. Рассчитывались доля в процентах и уровень первичной инвалидности на 10 тыс. взрослого населения. Подвергались обработке заполненные медицинскими работниками бюро медико-социальной экспертизы обезличенные данные электронного контента. При работе с медицинской документацией этические и правовые принципы не были нарушены. Первичная заболеваемость БОП взрослых изучалась по формам федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», рассчитывалась на 100 тыс. населения. Анализ смертности от БОП проводился сплошным методом по данным форм С51 и 4РН государственной статистики и мониторинга смертности населения Иркутской области. Рассчитывался показатель смертности на 100 тыс. населения и её нозологическая структура в процентах. Кроме того, изучались представленные медицинскими организациями данные разбора причин смерти по каждому умершему от БОП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все анализируемые годы БОП занимали в структуре первичной инвалидности взрослого населения небольшой удельный вес: максимальный – в 2009 и в 2010 гг. (2,7 %), в последующем начал нелинейно снижаться до минимального в 2020 г. (1,7 %).

Число впервые признанных инвалидами вследствие БОП граждан за анализируемый период было максимальным в 2012 г. – 371 чел., а с 2014 г. (349 чел.) прогрессивно уменьшилось до 166 чел. в 2020 г., т. е. сократилось в 2,2 раза.

Уровень первичной инвалидности вследствие БОП наивысшим был в 2011–2012 гг. и 2014 г. (1,9 на 10 тыс. взрослого населения). Колебания до 1,7 отмечены в 2013 и 2015 гг., а затем с 2017 г. (1,8) зарегистрировано его ежегодное значительное снижение до 1,0 в 2020 г., т. е. в 1,9 раза за анализируемый период (рис. 1).

Основной вклад в первичную инвалидность вследствие БОП все годы вносили циррозы печени. Их доля была минимальной (60,0 %) в 2009 г., а максимальной (88,6 %) стала в 2020 г. Следует отметить нелинейную динамику данного показателя со значительными колебаниями (2017 г. – 74,8 %, тогда как в 2018 г. – 66,2 %). Преобладали циррозы печени алкогольной этиологии.

Уровень первичной инвалидности вследствие циррозов печени в 2009 г. был 0,9, затем повышался до максимального (1,3) в 2015–2016 гг., а с 2016 г. он стал прогрессивно снижаться до 0,8 на 10 тыс. населения в 2020 г. (табл. 1).

На втором месте после цирроза печени среди причин первичной инвалидности вследствие БОП – заболевания кишечника с переменным удельным весом от 25,8 % в 2012 г. до 12,3 % в 2015 г., а в 2020 г. – 13,8 %. На третьем месте в нозологической структуре первичной инвалидности вследствие БОП – хронические пан-



РИС. 1.

Уровень первичной инвалидности вследствие БОП и циррозов печени на 10 тыс. населения в 2009–2020 гг. в Иркутской области

FIG. 1.

The level of primary disability due to diseases of the digestive system and liver cirrhosis per 10 thousand people in 2009–2020 in the Irkutsk region

ТАБЛИЦА 1

ДОЛЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ (БОП) В СТРУКТУРЕ ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ В ПРОЦЕНТАХ, ЧИСЛО ВПЕРВЫЕ ПРИЗНАННЫХ ИНВАЛИДАМИ ВСЛЕДСТВИЕ БОП, УРОВЕНЬ ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОП И ВСЛЕДСТВИЕ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ НА 10 000 НАСЕЛЕНИЯ, ДОЛЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В СТРУКТУРЕ ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОП ЗА 2009–2020 ГГ. В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 1

THE SHARE OF DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM (DDS) IN THE STRUCTURE OF PRIMARY DISABILITY IN PERCENT, THE NUMBER OF FIRST RECOGNIZED DISABLED DUE TO DDS, THE LEVEL OF PRIMARY DISABILITY DUE TO DDS AND DUE TO LIVER CIRRHOSIS PER 10,000 POPULATION, THE SHARE OF LIVER CIRRHOSIS IN THE STRUCTURE OF PRIMARY DISABILITY DUE TO DDS FOR 2009–2020 IN THE IRKUTSK REGION

Год	Доля БОП в структуре первичной инвалидности, %	Число впервые признанных инвалидами вследствие БОП (чел.)	Уровень первичной инвалидности вследствие БОП на 10 тыс. населения	Доля цирроза печени в структуре первичной инвалидности вследствие БОП, %	Уровень первичной инвалидности вследствие циррозов печени на 10 тыс. населения
2009	2,7	278	1,5	60,0	0,9
2010	2,7	297	1,6	60,6	1,0
2011	2,0	351	1,9	66,6	1,2
2012	2,1	371	1,9	60,6	1,2
2013	1,9	313	1,7	66,8	1,1
2014	2,2	349	1,9	67,3	1,2
2015	2,4	310	1,7	75,2	1,3
2016	2,2	327	1,8	74,3	1,3
2017	2,4	325	1,8	74,8	1,2
2018	2,2	270	1,5	66,2	1,0
2019	2,0	235	1,3	66,9	0,9
2020	1,7	166	1,0	88,6	0,8

креатиты. Их доля была минимальной в 2019 г. (5,5 %), а максимальной – в 2011 г. (13,7 %).

Можно было бы объяснить указанную динамику снижения показателей инвалидности улучшением качества медицинской помощи, ранней диагностикой и эффективным лечением БОП, позволившем предупредить инвалидизирующие осложнения заболеваний.

Однако мы посчитали необходимым сравнить динамику первичной инвалидности с динамикой первичной заболеваемости БОП и смертности от них в Иркутской области за анализируемый период.

Первичная заболеваемость БОП в Иркутской области у взрослого населения, согласно проведённому анализу статистических данных Минздрава Иркутской области за 2009–2019 гг., выросла в 1,5 раза (с 2581 до 3947 на 100 тыс. населения). Снижение в 2020 г. (2943 на 100 тыс. населения) объясняется приостановлением диспансерных осмотров из-за эпидемии новой коронавирусной инфекции.

Что касается смертности населения от БОП за анализируемый период, то следует отметить, что с 2009 г. (72,2) отмечался её рост до 2015 г. (87,2 на 100 тыс. населения). Значительное снижение в 2016 г. (62,5) и в 2017 г. до 54,2 на 100 тыс. населения было связано, главным образом, с устранением искажений статистической отчётности, а именно дефектов кодировок диагнозов вирусных гепатитов и циррозов по МКБ-10 (они относятся к классу инфекционных заболеваний, имеют код В18). К сожалению, с 2017 г. зафиксирован рост смертности от БОП (с 58,4 в 2017 г. до 76,0 в 2020 г.) (рис. 2). Основной вклад в неё вносят алкогольные причины, прежде всего, циррозы печени, острые панкреатиты, что подтверждается анализом представленных медицинскими организациями данных разбора причин смерти по каждому умершему от БОП.

Аналогичная динамика роста первичной заболеваемости БОП и смертности от них вместе со снижением уровня инвалидности наблюдается и в России [1, 2, 5].

Возникает вопрос, почему же снижается инвалидность вследствие БОП при росте заболеваемости и смертности от них? Можно было бы объяснить снижение показателей инвалидности при увеличении первичной заболеваемости БОП более частым выявлением благодаря диспансеризации неинвалидизирующих форм, таких как хронические гастриты, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, а также других болезней в более ранней стадии.

Но объяснить, почему снижаются показатели инвалидности при росте смертности от БОП, не представляется возможным.

Проведён подробный анализ изменений нормативных документов по критериям установления инвалидности вследствие БОП за указанный период с 2009 г., которые внесли определённый вклад в снижение как доли, так и уровня первичной инвалидности.

Начинать надо с нормативного документа 2009 г. «Классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы», утверждённого Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.12.2009 № 1013н (зарегистрировано в Минюсте РФ 11 марта 2010 г. № 16603) ¹.

В нём к основным видам нарушений функций организма человека относятся среди других видов нарушения функций пищеварения.

В указанном приказе не приводится объективизация (симптоматика) тяжести нарушений, хотя основным критерием для принятия экспертного решения, как о неустановлении, так и установлении той или иной группы инвалидности, и является как раз именно выраженность нарушений функций (от незначительных, умеренных, выраженных и до значительно выраженных). Отдельные заболевания органов пищеварения в указанных классификациях и критериях не указывались.

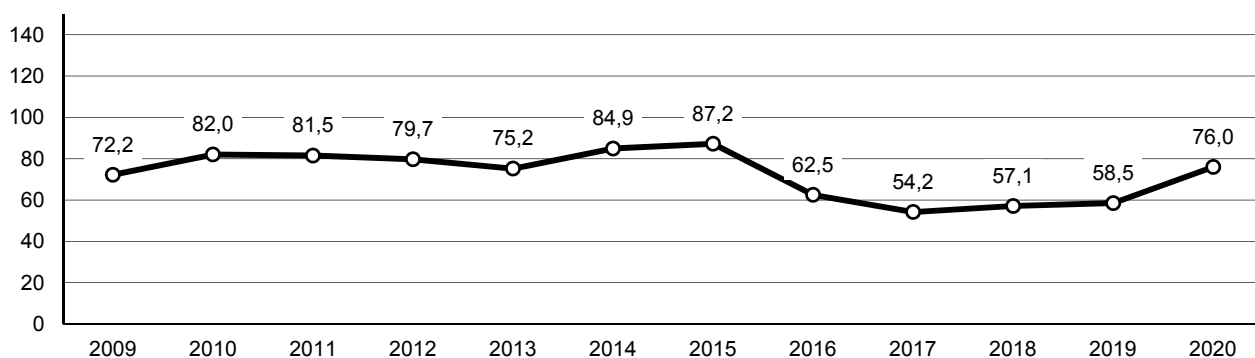


РИС. 2.

Уровень смертности от болезней органов пищеварения в Иркутской области (2009–2020 гг.) на 100 тыс. взрослого населения

FIG. 2.

The level of mortality due to diseases of the digestive system per 100,000 population in 2009–2020 in the Irkutsk region

¹ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.12.2009 № 1013н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте РФ 11.03.2010 № 16603).

С 2009 г. отмечен рост уровня первичной инвалидности вследствие БОП в Иркутской области с 1,5 до 1,9 на 10 тыс. населения в 2011–2012 и 2014 гг.

Только последующим приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 29.09.2014 № 664н (вступил в силу 23.12.2014)² были не только утверждены классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, но и в Приложении впервые представлена количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами. Четыре степени выраженности нарушений при отдельных нозологических формах, в том числе при БОП, указаны в процентах: 10–30 % – незначительные, 40–60 % – умеренные, 70–80 % – выраженные и 90–100 % – значительно выраженные нарушения.

Количественная оценка нарушений стала необходима для объективизации их выраженности, устранения субъективного подхода. Её создание диктовалось внедрением в практику медико-социальной экспертизы международной классификации МКФ – функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (ВОЗ, 2001) [7]. Реализация Конвенции ООН «О правах инвалидов» (2006) [8], которую Россия ратифицировала в 2012 г., без этого была бы невозможна.

Название нарушений в рассматриваемых Классификациях (2014 г.) приводится уже в соответствии с МКФ – как нарушения функций пищеварительной системы.

«Болезни органов пищеварения (класс XI) и патология с поражением преимущественно органов пищеварения, представленная в других классах», указаны в п. 3 Приложения к данному приказу. Как поясняется в Примечании к этому пункту, «Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций органов пищеварения организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, основывается преимущественно на оценке степени выраженности нарушения функции пищеварения (белково-энергетической недостаточности). Учитываются также и другие факторы патологического процесса: форма и тяжесть течения, активность процесса, наличие и частота обострений, распространённость патологического процесса, включение органов-мишеней, необходимость подавления иммунитета, наличие осложнений».

Особенностью экспертных критериев в рассматриваемых Классификациях (2014 г.) являлась преимущественная оценка степени выраженности нарушения функции пищеварения именно на основе белково-энергетической недостаточности. При этом указывалась следующая классификация: белково-энергетическая недостаточность 1-й степени – индекс массы тела (ИМТ) 17,5–18,5 – это незначительные нарушения функции пищеварения (10–30 %), которые априори не могут быть основанием для установления инвалидности.

Белково-энергетическая недостаточность 2-й степени – ИМТ 16,0–17,5, умеренные нарушения функции пищеварения (40–60 %), при которых может быть установлена третья группа инвалидности. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени – ИМТ менее 16,0, выраженные нарушения функции пищеварения (70–80 %) – критерий для установления второй группы инвалидности. Согласно классификации ВОЗ [9], индекс массы тела менее 16,0 – это выраженный дефицит массы тела, соответствующий кахексии. Следует отметить, что в указанном Приложении (2014 г.) среди БОП только декомпенсированный цирроз печени (класс С по Чайлду – Пью) расценивался как значительно выраженные (90–100 %) нарушения функций пищеварения, что давало основания для установления первой группы инвалидности. Ни при одном другом заболевании не было предусмотрено наличие значительно выраженных нарушений функции пищеварения (90–100 %).

Критерии 2014 г. представлялись очень «жёсткими», т. к. не позволяли устанавливать инвалидность тем больным, которым она ранее могла быть установлена, или при проведении медико-социальной экспертизы можно было определить только менее тяжёлую группу инвалидности.

Дело в том, что в России до утверждения в 2014 г. данной количественной оценки применялись более расширенные критерии для установления инвалидности вследствие БОП согласно руководствам [9, 10, 11] и методическим рекомендациям по медико-социальной экспертизе. Выраженность нарушений функций пищеварения по тем подходам соответствовала тяжести заболевания. Так, например, третья группа инвалидности определялась «больным с хроническим панкреатитом средней тяжести (обострения 3–4 раза в год, умеренное нарушение функций поджелудочной железы, после купирования болевого и диспептического синдромов масса тела постепенно восстанавливается)» [10]. По критериям же 2014 г., согласно п. 3.6.2 Приложения, основанием для установления третьей группы инвалидности являлся хронический панкреатит среднетяжёлого течения, обострения до 4–5 раз в год, умеренные нарушения функции пищеварения при недостаточности питания (белково-энергетическая недостаточность) 2-й степени (ИМТ 16,0–17,5). А тяжёлое течение хронического панкреатита, с частыми обострениями 6–7 раз в год, выраженными нарушениями функции пищеварения, наличием внешнесекреторной недостаточности при недостаточности питания (белково-энергетическая недостаточность) 3-й степени (ИМТ менее 16,0) оценивалось в 70–80 % нарушений функции пищеварительной системы и являлось основанием для установления только второй группы инвалидности. До утверждения критериев 2014 г. при указанной клинической картине с кахексией могла быть установлена первая группа инвалидности.

Были уточнены критерии установления инвалидности больным с трансплантированной печенью (п. 3.5.3

² Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 29.09.2014 № 664н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 20.11.2014 № 34792).

Приложения, 2014 г.): состояние после трансплантации печени в течение первых 2 лет – это 90–100 % нарушений, т. е. основания для установления инвалидности первой группы, а после 2-летнего наблюдения при необходимости подавления иммунитета – только 60 % нарушений, что является критерием установления уже третьей группы инвалидности. Однако не было учтено, что и через 2 года, и позднее могут быть тяжёлые осложнения, кризы отторжения трансплантата, когда имеются основания для установления даже первой группы инвалидности.

Ещё более сложно было использовать указанные критерии 2014 г. при установлении инвалидности больным с болезнью Крона и язвенным колитом (п. 3.3.1 Приложения). Под умеренным нарушением функции пищеварения (40–60 %) понимались среднетяжёлые проявления болезней – частая диарея (4–6 раз в день) при недостаточности питания (белково-энергетическая недостаточность) 2-й степени (ИМТ 16,0–17,5) – критерии установления третьей группы инвалидности. А выраженные нарушения функции пищеварения с тяжёлыми проявлениями – частая ежедневная (7–10 раз в день, в том числе ночная) диарея, выраженная анемия, при недостаточности питания (белково-энергетическая недостаточность) 3-й степени (ИМТ менее 16,0) – это были критерии установления инвалидности второй группы. Для определения первой группы инвалидности основания не указывались.

Понятно, что применение таких критериев часто вызывало несогласие граждан с решениями бюро медико-социальной экспертизы.

Недостатком вышеприведённого подхода в Критериях 2014 г., по нашему мнению, было то, что не учитывалось снижение массы тела за время болезни, а оно иногда могло быть на 50 % и более исходной массы тела, но при этом ИМТ не достигал указанных в Критериях (2014 г.) низких показателей, что не позволяло установить инвалидность или ту или иную обоснованную группу инвалидности по выраженности именно снижения массы тела пациента.

Внедрение Критериев 2014 г., очевидно, внесло определённый вклад в снижение уровня инвалидности вследствие БОП.

Следует отметить, что очень сложной задачей была разработка в 2014 г. впервые в России количественной оценки выраженности нарушений, поэтому она требовала совершенствования.

В связи с этим далее появился приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17.12.2015 № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 20.01.2016 № 40650, опубликован 22.01.2016)³.

Не претерпели изменений в данных Критериях (2015 г.) общие подходы к оценке выраженности нарушений при БОП. По-прежнему была преимущественная

оценка степени выраженности нарушений функции пищеварения по белково-энергетической недостаточности.

В отличие от предыдущих Критериев (2014 г.) верхняя граница при незначительных нарушениях указывалась не 30, а 20 %, при умеренных – не 60, а только 50 %. То есть, при наличии влияния нарушений со стороны других органов и систем на нарушение функций пищеварительной системы не удалось бы определить (нужно для этого минимум 40 %) или усилить группу инвалидности, т. к. добавление максимально возможных 10 % уже не превысило бы установленные для умеренных нарушений 60 % (при этом определяется только третья группа), а если бы оценка была 70 %, то могла быть определена вторая группа инвалидности.

Кроме того, при наличии «Челюстно-лицевых аномалий (включая аномалии прикуса)» с умеренными нарушениями функции пищеварения по белково-энергетической недостаточности 2-й степени было указано конкретно 40 % нарушений, а не 40–60 %. То же при «Расщелине губы и нёба (заячья губа и волчья пасть)» при наличии белково-энергетической недостаточности 2-й степени – только 40 % нарушений.

Исключены были из Приложения болезни желчного пузыря (желчнокаменная болезнь (холелитиаз), холецистит, другие болезни желчного пузыря, постхолецистэктомический синдром), присутствовавшие в предыдущих критериях. Это связано, вероятно, с тем, что благодаря совершенствованию консервативного и хирургического лечения, граждане крайне редко в практике медико-социальной экспертизы стали признаваться инвалидами вследствие указанных заболеваний.

В «другие болезни органов пищеварения» (п. 3.8 Приложения, 2015 г.) внесены нарушения всасывания в кишечнике, целиакия (глютеновая энтеропатия, кишечный инфантилизм). Критерием установления третьей группы инвалидности при них (40–60 % нарушений) являлась скрытая, субклиническая форма с упадком питания (более 30 % от должествующей массы тела); дефицитными состояниями, нарушением физического развития (низкорослость). А критерием установления второй группы инвалидности (70–80 % нарушений) была скрытая, субклиническая форма с упадком питания (более 30 % от должествующей массы тела), дефицитными состояниями, нарушением физического развития, прогрессирующим снижением интеллекта с нарушением психического развития, присоединением вторичной инфекции.

Кроме того, в Приложение (2015 г.) добавлен кистозный фиброз с кишечными проявлениями (муковисцидоз) (п. 3.9), при котором выраженность белково-энергетической недостаточности по ИМТ указана основным критерием тяжести нарушений функции пищеварительной системы.

Отдельно представлен кистозный фиброз с комбинированными проявлениями. Впервые подробно описаны критерии тяжести нарушений до значительно выраженных при данной патологии функций дыхательной

³ Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17.12.2015 № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 20.01.2016 № 40650).

и пищеварительной систем, мутации различных классов, частота обострений, панкреатическая недостаточность по фекальной эластазе, формирование лёгочного сердца, хронические бронхолегочные осложнения, поражение печени, нарушение углеводного обмена, ИМТ, микробиологическая картина.

Таким образом, количественные критерии 2014 и 2015 гг. предъявили к установлению инвалидности более объективные, чёткие, но и строгие требования, что не могло не снизить число лиц, признанных инвалидами вследствие БОП.

Применение новых Критериев 2014, 2015 гг. вызвало много несогласий граждан с решениями бюро медико-социальной экспертизы по установлению инвалидности вследствие БОП. По оценке выраженности нарушений и при других нозологических формах также возникли вопросы. Поэтому вновь Критерии нуждались в совершенствовании.

Приказом Минтруда России от 27.08.2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»⁴, вступившим в действие с 1 января 2020 г., утверждено уже два Приложения: № 1 – Количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма граждан в возрасте 18 лет и старше, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах, применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений) и № 2 – для оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма ребёнка в возрасте до 18 лет, впервые выделенная отдельная количественная оценка выраженности нарушений у детей.

Остановимся на Приложении № 1. В отличие от Приложений к предыдущим Критериям (2014, 2015 гг.) классы заболеваний размещены в нём согласно порядку в МКБ-10, БОП – в п. 11. В примечании к этому пункту записано: Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций пищеварительной системы организма граждан в возрасте 18 лет и старше, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, основывается на оценке формы и тяжести заболевания, наличия и частоты обострений, распространённости патологического процесса, включения органов-мишеней, наличия осложнений, а также на данных лабораторных и инструментальных методов исследования. В отличие от предыдущих Критериев теперь не указывается преимущественная оценка нарушений по выраженности белково-энергетической недостаточности (ИМТ). Исключены из Приложения язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, что связано, очевидно, с достижениями в лекарственной терапии заболевания, эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, благодаря чему предупреждаются осложнения и граждане поэтому стали крайне редко признаваться инвалидами вследствие указанной патологии.

Особенностью ныне действующих критериев является то, что кроме нарушений пищеварительной системы учитывается и нарушение других функций и систем вследствие БОП. Так при декомпенсированном циррозе печени оцениваются нарушения функций пищеварительной, эндокринной системы и метаболизма, сердечно-сосудистой системы, системы крови и иммунной системы, нарушения психических функций. А при наличии трансплантированной печени – дополнительно нарушение функции дыхательной системы, мочевого выделительной функции.

Как и в предыдущих Критериях (2015 г.), при много БОП верхняя граница при незначительных нарушениях указана 20 %, а не 30 %, а при умеренных – только 50 %, а не 60 %, что затрудняет учёт влияния на нарушение функций пищеварительной системы нарушений других функций. Но следует отметить, что в практике медико-социальной экспертизы такое влияние применяется редко.

Критерии выраженности нарушений функций пищеварительной, эндокринной системы и метаболизма, системы крови и иммунной системы изложены в п. 11.2.2 Приложения единым блоком при «других врождённых anomalies (пороках развития) верхней части пищеварительного тракта, врождённых отсутствиях, атрезии и стенозе тонкого и толстого кишечника, приобретённом отсутствии части желудка, других отделов пищеварительного тракта, синдромы оперированного желудка, состояние, связанное с наложением кишечного анастомоза».

При синдромах оперированного желудка или кишечника (демпинг-синдром, синдром приводящей петли, короткой кишки и другие синдромы) в критериях кроме мальдигестии и мальабсорбции приведены ещё нарушения внешнесекреторной и инкреторной функции поджелудочной железы, хотя они не всегда характерны для этих синдромов. А при синдромах оперированного желудка или кишечника средней тяжести (40–60 % нарушений, это основание для установления третьей группы инвалидности) наличие экзокринной недостаточности по фекальной эластазе указано дважды: «на фоне заместительной терапии (от 100 до 200 мкг/г)» и «60–100 мкг/г при умеренных нарушениях внешнесекреторной функции поджелудочной железы». Также при тяжёлом синдроме оперированного желудка или кишечника (70–80 % нарушений, это основания для установления второй группы инвалидности) уровень фекальной эластазы указан дважды: «наличие экзокринной недостаточности по фекальной эластазе (менее 100 мкг/г) на фоне заместительной терапии»; и далее ещё: «выраженные нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы – менее 50 мкг/г». Приведённые показатели отличаются от общепринятой классификации, по которой активность эластазы ниже 200, но выше 100 мкг на 1 г кала свидетельствует о наличии лёгкой экзокринной панкреатической недостаточности, а ниже 100 мкг/г – о тяжёлой, тогда как в п. 11.2.2 Приложения при умеренных нарушениях внешнесекреторной функ-

⁴ Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 18.11.2019 № 56528).

ции поджелудочной железы указан уровень эластазы 60–100 мкг/г, что затрудняет врачам-экспертам оценку внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Кроме того, как известно, ферментозаместительная терапия не может повлиять на уровень фекальной эластазы при определении с помощью иммуноферментного анализа, т. к. установлена специфичность по отношению к человеческой эластазе [12].

Оценивается также инкреторная функция поджелудочной железы. Под умеренной эндокринной недостаточностью в Критериях понимается $HbA1c < 7,5-9 \%$, гликемия более 8 ммоль/л с учётом нутритивного статуса, а под выраженными инкреторными нарушениями – $HbA1c > 9 \%$; гликемия более 9 ммоль/л с учётом нутритивного статуса.

Произошли положительные, давно ожидаемые, изменения в критериях установления инвалидности вследствие неинфекционных энтеритов и колитов – болезни Крона (регионарном энтерите), язвенном колите (п. 11.3 Приложения). Так, в 10–20 % (незначительные нарушения функции пищеварительной системы, при которых инвалидность не может быть установлена) оцениваются «Хроническое течение заболевания (рецидив воспалительного процесса до 2 раз в год), клинико-лабораторная и/или эндоскопическая ремиссия (1 год и более) с отсутствием клинических симптомов заболевания, лабораторных и эндоскопических признаков воспалительной активности, либо с минимальной активностью процесса, в том числе на фоне постоянного приёма противовоспалительной терапии, отсутствие или незначительное выраженные внекишечные проявления».

В 40–50 % (умеренные нарушения функций пищеварительной системы, системы крови и иммунной системы, при которых устанавливается третья группа инвалидности) оцениваются «Рецидивирующее течение (обострения 2–3 раза в год); хроническое непрерывное течение заболевания (левосторонний колит, терминальный илеит, в том числе в сочетании с поражением толстой кишки) клинико-лабораторная и/или эндоскопическая умеренная активность заболевания на фоне проведения базисной терапии, наличие кишечных осложнений (стриктуры, межкишечные и прямокишечные свищи, ректовагинальные свищи), внекишечных проявлений умеренной тяжести, состояние после хирургического лечения с формированием стомы или тонкокишечного резервуара».

Под 70–80 % нарушений (выраженные нарушения функций пищеварительной, сердечно-сосудистой системы, системы крови и иммунной системы, эндокринной системы и метаболизма, нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) и психических функций, являющиеся основанием для установления второй группы инвалидности), понимается «Рецидивирующее течение (обострения 4–5 раз год); хроническое непрерывное течение заболевания с поражением всего кишечника (панколит, распространённый илеит), клинико-лабораторная и/или эндоскопическая выраженная активность процесса на фоне проведения базисной терапии; свищевая, стенозирующая формы заболевания, а также наличие инфильтрата, ведущие к выра-

женным нарушениям функций пищеварительной системы; с наличием стойких локальных и внекишечных проявлений средней тяжести, необходимость проведения постоянной цитостатической и/или биологической терапии, терапии селективными иммунодепрессантами».

Таким образом, всем больным, нуждающимся в цитостатической и/или биологической терапии, терапии селективными иммунодепрессантами, может быть установлена вторая группа инвалидности, что ранее было невозможно, если ИМТ не снижался ниже 16, т. е. до уровня кахексии.

Впервые в действующие Критерии введены при воспалительных заболеваниях кишечника значительно выраженные нарушения (90–100 %) функций пищеварительной, сердечно-сосудистой системы, системы крови и иммунной системы, нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, нарушения психических функций; эндокринной системы и метаболизма. Это терминальная стадия заболевания с тотальным поражением кишечника, значительно выраженными нарушениями пищеварения (мальабсорбция и мальдигестия тяжёлой степени, кахексия), других органов и систем организма при неэффективности базисной терапии, малигнизации, последствиях массивной резекции кишечника, при которых устанавливается первая группа инвалидности.

В связи с изменениями критериев установления инвалидности при воспалительных заболеваниях кишечника следует ожидать увеличения числа инвалидов, особенно второй группы, вследствие этой патологии.

В пункте 11.5.1 (вирусный гепатит), к сожалению, отсутствует вирусный цирроз печени, хотя он по МКБ должен шифроваться как вирусный гепатит (рубрика V18), т. к. является его стадией. При циррозе печени в ныне действующих критериях выраженности нарушений, как и в предыдущих, не учтён синдром гиперспленизма, имеющий большое значение в клинической картине заболевания (в том числе тромбоцитопения). При принятии экспертного решения это вызывает трудности.

В пункте 11.6.1 (хронический панкреатит) выраженность нарушений экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы не детализирована по уровню фекальной эластазы и уровню гликированного гемоглобина, что было сделано почему-то при синдромах оперированного желудка или кишечника.

Таким образом, в ныне действующих критериях, утверждённых приказом Минтруда России от 27.08.2019 № 585 (вступили в действие с 1.01.2020), внесены некоторые уточнения в количественную оценку выраженности стойких нарушений функций организма вследствие БОП и обоснованно расширены показания для установления инвалидности вследствие воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), что может повысить уровень инвалидности второй группы вследствие данной патологии.

Для дальнейшего снижения уровня инвалидности вследствие БОП необходима широкая борьба с алкоголизацией населения, раннее выявление заболеваний, улучшение качества медицинской помощи больным,

и особенно – циррозами печени. Критерии установления инвалидности вследствие БОП требуют дальнейшего совершенствования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля болезней органов пищеварения в структуре первичной инвалидности в Иркутской области снизилась за 2009–2020 гг. в 1,6 раза, а её уровень с 2014 г. – в 1,9 раза (с 1,9 до 1,0 на 10 тыс. населения), тогда как выросла первичная заболеваемость в 1,5 раза за 2009–2019 гг. (снижение в 2020 г. объясняется приостановлением диспансерных осмотров из-за эпидемии новой коронавирусной инфекции). Значительный (в 1,3 раза) рост смертности от БОП произошёл в 2017–2020 гг.

Объяснить снижение доли и уровня первичной инвалидности вследствие БОП только достижениями в лечении заболеваний, улучшением качества медицинской помощи при росте заболеваемости и смертности не представляется возможным. Определённый вклад в снижение показателей инвалидности внесли изменения нормативных документов по установлению инвалидности, начиная с 2014 г.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А.Ю., Беляев А.М., Кондрашина Э.А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1): 36-46. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46
2. Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Ковалевская О.В., Серикова С.Н., Попандопуло К.И. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(4): 30-37. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-30-37
3. *Digestive Disease Continues to Rise Among Americans*. Blog, GI Articles 02-23-21. GI Alliance. URL: <https://gialliance.com/digestive-disease-continues-to-rise-among-americans/> [date of access: 02.02.2022].
4. *Diseases of the digestive system, per 100 000*. URL: <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/#m6v7Nh2d3c> [date of access: 02.02.2022].
5. Дмитриева Т.В., Дмитриев В.Н., Урусова М.А., Фирсова Т.И., Чаплыгина О.Н. Первичная инвалидность взрослого населения Российской Федерации вследствие болезней органов пищеварения, 2006–2017 гг. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2019; 3: 61-70. doi: 10.17238/issn1999-2351.2019.3.61-70

6. Петрунько И.Л., Соклакова В.И., Черкасова А.А., Сергеева Н.В. Заболевания органов пищеварения: первичная инвалидность в Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(1): 44-47. doi: 10.12737/article_5955e6b4b09613.46177111

7. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. WHO/2001. URL: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health> [date of access: 02.02.2022].

8. *Convention on the Rights of Persons with Disabilities United Nations, 2006*. URL: <https://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-e.pdf> [date of access: 02.02.2022].

9. *Body mass index (BMI) (who.int)*. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index/GHO> [date of access: 02.02.2022].

10. Шварцман З.Д. (ред.). *Медико-социальная экспертиза при внутренних и профессиональных болезнях, туберкулёзе органов дыхания: пособие для врачей*. СПб.: Береста; 2011.

11. Коробов М.В., Помников В.Г. (ред.). *Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации*. СПб.: Гиппократ; 2010.

12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеев С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(2): 72-100. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100

REFERENCES

1. Baranovsky AYu, Belyaev AM, Kondrashina EA. Morbidity and mortality rates from digestive diseases in the RF Northwestern Federal District (NWF) and measures to reduce them. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(1): 36-46. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46
2. Korochanskaya NV, Durlshter VM, Kovalevskaya OV, Serikova SN, Popandopulo KI. Indicators of morbidity and mortality from diseases of the digestive system in the Krasnodar Krai and the quality of medical care for gastroenterological patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(4): 30-37. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-30-37
3. *Digestive Disease Continues to Rise Among Americans*. Blog, GI Articles 02-23-21. GI Alliance. URL: <https://gialliance.com/digestive-disease-continues-to-rise-among-americans/> [date of access: 02.02.2022].
4. *Diseases of the digestive system, per 100 000*. URL: <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/#m6v7Nh2d3c> [date of access: 02.02.2022].
5. Dmitrieva TV, Dmitriev VN, Urusova MA, Firsova TI, Chaplygina ON. Primary disability of the adult population of the Russian Federation due to diseases of the digestive system, 2006-2017. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii*. 2019; 3: 61-70. (In Russ.). doi: 10.17238/issn1999-2351.2019.3.61-70
6. Petrunko IL, Soklakova VI, Cherkasova AA, Sergeeva NV. Diseases of the digestive system: primary disability in the Irkutsk region. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(1): 44-47. (In Russ.). doi: 10.12737/article_5955e6b4b09613.46177111

7. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. WHO/2001. URL: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health> [date of access: 02.02.2022].

8. *Convention on the Rights of Persons with Disabilities United Nations, 2006*. URL: <https://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-e.pdf> [date of access: 02.02.2022].

9. *Body mass index (BMI) (who.int)*. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index/GHO> [date of access: 02.02.2022].

10. Shvartsman ZD (ed.). *Medico-social expertise in internal and occupational diseases, respiratory tuberculosis: a guide for doctors*. Saint Petersburg: Beresta; 2011.

11. Korobov MV, Pomnikov VG. *Handbook of medical and social expertise and rehabilitation*. Saint Petersburg: Gippokrat; 2010.

12. Ivashkin VT, Mayev IV, Okhlobystin AV, Alekseyenko SA, Beloborodova YeV, Kucheryav YuA, et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(2): 72-100. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100

Сведения об авторах

Петрунько Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской экспертизы, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; консультант, ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области», e-mail: petrunkoirina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6239-4859>

Сергеева Наталья Владимировна – руководитель экспертного состава, ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области», e-mail: mse-sostav7@yandex.ru

Information about the authors

Irina L. Petrunko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Examination, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Consultant, Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Irkutsk Region, e-mail: petrunkoirina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6239-4859>

Natalya V. Sergeeva – Head of the Expert Staff, Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Irkutsk Region, e-mail: mse-sostav7@yandex.ru

ЛЕКЦИИ LECTURES

ХРОНИЧЕСКАЯ МОШОНОЧНАЯ БОЛЬ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ И СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

РЕЗЮМЕ

Лелявин К.Б.

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

Автор, ответственный за переписку:
Лелявин Кирилл Борисович,
e-mail: Lelyavink@rambler.ru

Хроническая мошоночная боль (ХМБ) – это собирательное понятие, обозначающее множество проблем, вызывающих дискомфорт или боль в мошонке, которые могут быть вызваны проблемами как с яичками, так и с другими структурами органов мошонки: паратестикулярными, придатками яичек, семявыносящими протоками. Для практикующего врача-уролога диагностика и лечение хронической мошоночной боли всегда представляет сложную задачу ввиду многочисленных причин её развития и разнообразия клинических проявлений. ХМБ – распространённое, но при этом малоизученное состояние, этиология которого часто не идентифицируется. Боли, локализующиеся в мошонке, составляют 38,8 % всех случаев хронической тазовой боли у мужчин. С синдромом ХМБ связаны от 2,5 до 4,8 % всех посещений уролога. Первичный мошоночный болевой синдром не ассоциирован с инфекцией или другими локальными патологическими процессами, которые могли служить причиной развития боли. Лечение хронической мошоночной боли представляет собой сложную задачу, поскольку боль часто не поддаётся традиционным методам лечения.

Цель данной лекции: привлечь внимание урологов, врачей общей практики, а также всех, кому интересна проблема лечения хронической мошоночной боли, к достижениям современной медицины в решении этой сложной мультидисциплинарной проблемы.

Ключевые слова: боль, хроническая боль, хроническая мошоночная боль, орхиалгия, обезболивание, мошонка

Статья получена: 08.02.2022
Статья принята: 09.06.2022
Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Лелявин К.Б. Хроническая мошоночная боль: патогенез, клинические фенотипы и современная концепция лечения (клиническая лекция). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 34-44. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.4

CHRONIC SCROTAL PAIN: PATHOGENESIS, CLINICAL PHENOTYPES AND MODERN TREATMENT CONCEPT (CLINICAL LECTURE)

ABSTRACT

Lelyavin K.B.

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

Corresponding author:
Kirill B. Lelyavin,
e-mail: LelyavinK@rambler.ru

Chronic scrotal pain (CSP) is a general term, which defines variety of problems causing discomfort or pain in the scrotum, which can be caused by the problems with testicles and other structures of the scrotum: epididymis, vas deferens, paratesticular structures. For a practicing urologist, the diagnosis and treatment of chronic scrotal pain is always a difficult task due to the many reasons for its appearance and the variety of clinical symptoms. CSP is a widespread but poorly understood condition, the etiology of which often can not be identified. Pain localized in the scrotum makes up 38.8 % of all cases of chronic men's pelvic pain. From 2.5 to 4.8 % of all visits to the urologist relate to CSP syndrome. Primary scrotal pain syndrome is not associated with infection or other local pathological processes that could cause pain. The treatment of chronic scrotal pain is challenging because the pain often does not react to the traditional treatments.

The purpose of this lecture is to draw the attention of urologists, general practitioners, and everyone who is interested in the problem of treating chronic scrotal pain to the possibilities of modern medicine in solving this multidisciplinary problem.

Key words: pain, chronic pain, chronic scrotal content pain, orchialgia, pain management, scrotum

Received: 08.02.2022
Accepted: 09.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Lelyavin K.B. Chronic scrotal pain: Pathogenesis, clinical phenotypes and modern treatment concept (clinical lecture). *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 34-44. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.4

Хроническая мошоночная боль (ХМБ) – одно из ключевых и неприятно окрашенных проявлений многокомпонентного синдрома хронической тазовой боли, который является крайне актуальной междисциплинарной проблемой современной медицины и продолжает занимать особое место среди многообразия клинических проявлений урологических и андрологических заболеваний. ХМБ в соответствии с системой органов-мишеней, в которой наблюдается боль, относят к урологическому варианту синдрома хронической тазовой боли (СХТБ). Наряду с хроническим простатитом, синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом синдром ХМБ является значительным фактором, определяющим потерю трудоспособности, социальной активности мужчин, вызывающим негативные когнитивные, поведенческие, сексуальные или эмоциональные реакции. ХМБ является одной из наиболее частых причин обращения к урологу/андрологу: в течение года по поводу ХМБ консультируется более 2,5 % мужчин [1].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Любая патология или вмешательство в зоне отхождения или по ходу подвздошно-пахового, бедренно-полового или срамного нервов может привести к появлению болевого синдрома в органах мошонки. При невозможности локализовать боль в яичке или его придатке, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, European Association of Urology), используют термин «первичный мошоночный болевой синдром» [2]. На сегодняшний день под первичным мошоночным болевым синдромом (ПМБС) понимается хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль, локализуемая в мошонке, которая может сопровождаться симптомами нарушенного мочеиспускания, сексуальной дисфункцией и продолжающаяся более трёх месяцев (формулировка EAU, 2021) [2]. ПМБС не ассоциирован с инфекцией или другими локальными патологическими процессами, которые могли бы служить причиной развития боли. Воспаление в органах-мишенях (мошонке, простате, половом члене и др.) не является первопричиной боли, оно является вторичным и нейрогенным по своей природе. Болевые ощущения локализуются не в коже мошонки, а внутри неё, аналогично идиопатической боли в грудной клетке. Особыми формами мошоночного болевого синдрома является поствазэктомическая боль (после перевязки/резекции семявыносящих протоков) и боль после пластики паховой грыжи [2]. Поствазэктомическую ХМБ испытывают от 2 до 20 % мужчин, а после пластики пахового канала – до 43,3 % пациентов [2]. В современной хирургии брюшной стенки идентификация пахового нерва играет очень важную роль, однако не всегда все варианты пахового нерва могут быть определены. Паховый нерв продолжает быть ловушкой для хирургов, поэтому руководства Европейского общества грыж рекомендуют идентификацию трёх паховых нервов (подвздошно-пахового, подвздошно-подчревного и половой ветви бедренно-по-

лового) для уменьшения частоты развития поздней послеоперационной боли, возникающей из-за повреждения нервов [3]. Активировать аномальный нейронный путь, вызывая иррадиирующую боль в мошонку может лучевая терапия, катетеризация бедренной артерии [4].

Всемирной организацией здравоохранения хроническая боль (боль, которая персистирует или рецидивирует в течение 3 месяцев и более) признана самостоятельным заболеванием и впервые внесена в Международную классификацию болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) в качестве отдельной нозологии. Хроническая боль (MG40) без очевидной причины классифицируется как «хроническая первичная боль» (MG40.0), она является многофакторной, а развитие болевого синдрома обуславливают биологические, психологические и социальные факторы. Это новое феноменологическое определение, созданное на основании того, что этиология многих форм хронической боли, в том числе и мошоночной, неизвестна. В то же время в МКБ-11 высветились противоречивые вопросы: все синдромы хронической первичной боли рассматриваются как одинаковые, без учёта биологического характера боли. Хроническая мошоночная боль, связанная с различными состояниями: злокачественными новообразованиями, послеоперационными или посттравматическими, скелетно-мышечными, висцеральными, нейропатическими, а также головной, орофасциальной болью и др., классифицируется как «хроническая вторичная боль», что нашло своё отражение в МКБ-11.

Любой орган, имеющий общий нервный путь с поддерживаемым мошонки (чаще всего позвонки L_I, L_{II} и S_{II-IV}), может передавать в эту область боль. Боль в спине может иррадиировать в мошонку из-за раздражения корешков чувствительных нервов (T₁₀-L₁). Паховые грыжи могут растягивать бедренно-половой и подвздошно-паховый нервы, вызывая дискомфорт в мошонке и яичках. Боль, возникающая в мочеточнике, бедре, наличие аневризмы аорты, пролапса межпозвонкового диска или невропатии половых органов также могут вызывать хроническую боль в мошонке.

Следует признать, что изучение хронической мошоночной боли существенно отстаёт от других хронических болевых синдромов. В настоящее время отсутствуют официальные руководства, разработанные Американской и Европейской урологическими ассоциациями по диагностике, оценке и лечению ХМБ. Российская ассоциация урологов не исключение. За последнее десятилетие были предложены алгоритмы ведения пациентов с хронической первичной мошоночной болью, однако они не получили широкого распространения [5, 6].

Термины «мошоночный болевой синдром» (scrotal pain syndrome) и «хроническая мошоночная боль» (chronic scrotal content pain) были рекомендованы к использованию Международной ассоциацией по изучению боли (IASP), Европейской урологической ассоциацией (2003) и Международным обществом по борьбе с недержанием мочи. Общепринятая терминология и классификация ХМБ отсутствует [2]. Исторически ХМБ называлась по-разному, например «хроническая орхиалгия», «идио-

патическая боль в яичках», «тесталгия», «синдром боли в яичках», «орхидиния» и «идиопатический эпидидиморхит». В настоящее время такие термины, как «орхит», «орхалгия» и «орхидиния» применять не рекомендуется.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МОШОНОЧНОЙ БОЛИ

Сведения о распространённости и частоте встречаемости синдрома ХМБ весьма противоречивы, что объясняется, с одной стороны, недостатком эпидемиологических сведений, с другой – отсутствием чётких диагностических критериев и гетерогенностью признаков. Несмотря на то, что синдром ХМБ достаточно часто встречается в урологической практике, истинная его распространённость до сих пор не известна. Официальной информации об эпидемиологии синдрома ХМБ на территории России нет. Ряд авторитетных специалистов отмечают высокую распространённость синдрома ХМБ. Так, R.T. Strebel et al. (2005) указали, что частота ХМБ находится в интервале от 350 до 450 случаев на 100 000 мужчин в возрасте от 25 до 85 лет [7], однако в урологической клинической практике большинства стран от 2,5 до 4,8 % всех посещений уролога связаны с синдромом ХМБ [8, 9]. Среднее количество посещений врача первичного звена у пациентов с синдромом ХМБ составляет до 5–6 раз. Также в литературе был описан случай посещения клиники одним пациентом с СХМБ 37 раз [10].

Около 116 млн взрослых американцев страдают от той или иной формы хронической боли, что ежегодно обходится государству более чем в 635 млрд долларов в виде потери производительности и расходов на медицинское обслуживание [11]. Синдром ХМБ является одной из ведущих медицинских (урологических) причин увольнения военнослужащих из армии США, а частота его встречаемости в амбулаторной клинической практике составляет более 100 000 случаев в год [12].

Судить о распространённости или, что вернее, о частоте встречаемости синдрома ХМБ среди мужского населения весьма сложно. Во многих исследованиях приводятся данные об эпидемиологии синдрома хронической тазовой боли в целом, одним из вариантов которого и является синдром ХМБ. Наиболее подробно описан и изучен синдром хронической тазовой боли (СХТБ) в женской популяции. Так, СХТБ страдают примерно 15 % женщин в возрасте 18–50 лет [13], в то же время результаты популяционного перекрёстного исследования, выполненного в Научно-исследовательском центре на западе Швеции, показали, что хроническая тазовая боль затрагивает от 3 до 5 % мужчин в возрасте 40–69 лет [14]. В исследовании Zermann D.H. et al., (1996) было показано, что 38,8 % случаев хронической тазовой боли у мужчин локализируются в мошонке [15]. До 50 % мужчин с синдромом хронической тазовой боли или хроническим простатитом указывают на наличие у них ХМБ [16].

Синдром ХМБ встречается в любом возрасте, как в подростковом, так и в старческом, но большинство пациентов относятся к возрастной группе от 20

до 30 лет. ХМБ поражает 0,8 % юношей [10]. По данным H.E. Ciftci et al. (2010), хроническая боль в мошонке имела у 4,8 % ($n = 113$) мужчин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст – $32,5 \pm 10$ лет), от всех обратившихся ($n = 2375$) за амбулаторной помощью к урологу с различными проблемами [17].

Собственная многолетняя урологическая практика изобилует многочисленными наблюдениями пациентов с синдромом ХТБ. Однако достоверных подтверждений нет, а надёжные данные о распространённости, структуре хронического мошоночного болевого синдрома среди взрослого мужского населения отсутствуют.

ФАКТОРЫ РИСКА

Несмотря на имеющиеся многочисленные потенциальные факторы, способствующие развитию ХМБ, к сожалению, у 25–50 % пациентов причина боли остаётся невыясненной, а болевой синдром в таких случаях принято считать идиопатическим [18]. К потенциальным факторам риска развития хронической боли в мошонке относят следующие: вазэктомия (20,6 %); травмы (12,2 %); инфекция (11,5 %); бесплодие (9,7 %); варикоцеле (8,8 %); отражённая боль при мочевых камнях среднего и дистального отделов мочеточника (7,1 %); пластика паховой грыжи (6,0 %); хронический простатит (5,3 %); рефлекторная боль при радикулите, множественной невропатии (4,4 %); стресс (4,4 %); кисты придатка яичка (4,4 %); синдром раздражённого кишечника (4,4 %); оперативные вмешательства (2,7 %); вождение автотранспорта (2,7 %); грыжи (2,7 %); гидроцеле (1,8 %); сперматоцеле; аутоиммунные поражения (перивазальный фиброз IgG4); SARS-CoV-2 ассоциированная боль [10, 17].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Классически в основе формирования хронической боли, в том числе и мошоночной, лежат три основных патогенетических механизма – ноцицептивный, невропатический и психогенный. Ноцицептивная боль возникает в результате активации периферических болевых рецепторов (ноцицептивных) при травме, воспалении, ишемии, отёке тканей, а невропатическая – в результате повреждения или изменений в соматосенсорной нервной системе, в результате чего происходит нарушение механизмов генерации, проведения сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости нейронов в структурах спинного и головного мозга. Между перечисленными патогенетическими составляющими боли не существует абсолютной грани. В клинической практике часто встречаются смешанные болевые синдромы, которые имеют как ноцицептивную, так и невропатическую составляющую.

Основную роль в появлении болевых ощущений в мошонке играет нервная система. Кроме того, развитие и поддержание ПМБС связано не только с поражением структур нервной системы, но и с психологически-

ми и социальными факторами. Синдрому ХМБ нередко сопутствуют коморбидные расстройства, такие как депрессия (56 %), психосексуальные расстройства (1 %), стресс (11 %), трудные жизненные ситуации, сексуальное насилие, тревога (9 %), алкогольная и химическая (психоактивные вещества) зависимость (27 %), низкий уровень социальной поддержки (только 50 % мужчин имеют супружеские отношения), нарушения сна. Перечисленные психогенные/нейробиологические факторы играют важную роль в формировании ПМБС, способствуют повышению степени дезадаптации пациентов и негативно влияют на течение и исход заболевания, ухудшают приверженность терапии, социальное функционирование и качество жизни, а также затрудняют диагностику заболевания [19].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология ХМБ сложная, многофакторная и недостаточно изучена. Выдвигается и обосновывается несколько концепций: нейрогенное воспаление; валлеровская дегенерация (Wallerian degeneration). Под нейрогенным воспалением понимают каскад патогенетически значимых событий в результате локального высвобождения воспалительных медиаторов (нейропептидов, таких как субстанция Р и пептид, родственной гему кальцитонина, гистамин) из нервных клеток в ответ на различные неинфекционные раздражители [20, 21, 22]. Нейрогенное воспаление, вызванное активацией немиелинизированных сенсорных нейронов под воздействием раздражителей (аллергенов, химических веществ и др.) на нервные окончания, запускает процессы с участием разных типов иммунных клеток, нервных волокон периферической и центральной нервной систем и многочисленных физиологически активных веществ [20, 21, 22]. Мочеполовая система и кожа в первую очередь подвергаются воздействию различных экзогенных факторов [20, 21]. Нейрогенное воспаление – это защитная реакция организма в ответ на те или иные экзогенные раздражители [20]. Однако при определённых условиях (длительное воздействие раздражителя, дисбаланс в регуляции стимулирующих и ингибирующих нейрогенное воспаление веществ и др.) может произойти хронизация данного патофизиологического процесса, в том числе и боли [20]. Довольно часто обсуждается связь повышения уровня воспалительных медиаторов в тканях головного мозга, что может приводить к изменению системного иммунного ответа на периферии [23].

Ещё одним элементом патогенеза является валлеровская дегенерация, происходящая в нервах семенного канатика, артериях и мышце, поднимающей яичко [24]. В ответ на травму в дистальном сегменте нерва наблюдаются процессы валлеровской дегенерации (в течение 24–36 часов после повреждения), включающие в себя разрушение аксонов и их миелиновых оболочек [24]. Формирование в повреждённых аксонах невромы может служить источником боли у пациента. Биохими-

ческий дефицит витамина В12 и тестостерона могут оказывать влияние на нейродегенерацию.

До 50 % нервных волокон лежат в непосредственной близости от семявыводящего протока, а ещё 20 % расположены в пределах семенной фасции, окружающей канатик [25]. Большинство исследователей поддерживают гипотезу о гиперчувствительности сенсорных волокон в периферических нервных путях, возможно из-за пластичности или повторяющейся стимуляции. Существуют убедительные доказательства того, что реконструкция нейронных связей в периферической и центральной нервной системе происходит в ответ на хроническую стимуляцию [26]. Этот процесс известен как центральная сенсбилизация и может проявляться болью при отсутствии других раздражителей. При хронической боли это приводит к изменению восприятия больным болевых (гиперестезия) и даже неболевых раздражителей (аллодиния). Невропатические изменения могут сохраняться, даже если первопричина уже устранена.

Источник боли на одной стороне может привести к формированию хронической боли на противоположной стороне: нервы от тазового сплетения переходят к контралатеральному тазовому сплетению, что может играть роль в создании контралатерального механизма появления боли, при наличии односторонней патологии (например, варикоцеле) [10].

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Чтобы соответствовать диагностическим критериям, ХМБ должна присутствовать более 3 месяцев и оказывать влияние на повседневную деятельность пациента. Ключом к успешной оценке синдрома ХМБ является сбор анамнеза и физикальное обследование. Расспрос пациента должен быть сосредоточен на выявлении признаков других важных с медицинской точки зрения специфических урологических причин, включая: инфекцию; эпидидимит; перекрут яичка; опухоль; обструкцию; варикоцеле; кисту придатка яичка; гидроцеле; ятрогенные повреждения (вазэктомия или герниопластика), а также отражённую боль из различных источников (мочекаменная болезнь с локализацией камня в средней трети мочеточника, косая паховая грыжа, аневризма аорты или общей подвздошной артерии, заболевания нижней части спины, интерстициальный цистит, ущемление нерва из-за перинеурального фиброза). Синдром ХМБ – это диагноз исключения.

ХМБ по характеру может быть интенсивной, изнурительной, существенно ограничивать активность и приводить к депрессии и ухудшению качества жизни мужчины. Секс, эякуляция, тесная одежда способствуют усилению ХМБ. Некоторые пациенты с ХМБ испытывают нарушение сексуальной функции: эректильная дисфункция – у 55 %, снижение либидо – у 56 %, болезненная эякуляция – у 39 % [6]. Кроме того, сидение у большинства мужчин усиливает боль, а лежание уменьшает её интенсивность. Невозможность сидеть является серьёзным нарушением функции. Пациенты с ХМБ ча-

сто жалуются на беспокойство, связанное с опасениями по поводу развития у них рака яичка.

Невропатические болевые ощущения в мошонке могут быть как односторонними, так и двусторонними. В некоторых случаях может потребоваться полное физикальное исследование мочеполовой системы.

Ощущения болезненности мошонки определяется путём осторожной пальпации, стараясь определить степень болезненности в каждой области (например, головка левого придатка яичка более болезненна, чем хвост левого придатка). Осмотр следует проводить как в положении стоя, так и в положении лёжа, включая выявление рубцов (абдоминальных, паховых, мошоночных) и исключая наличие грыжи/варикоцеле.

Базовые урологические навыки физикального обследования мошонки (размер, консистенция, масса яичек, обнаружение аномалий придатка яичка) не должны уходить на второй план.

Тщательное физикальное обследование позволяет в большинстве случаев получить информацию о источнике боли и достоверно определить, является ли содержимое мошонки чувствительным или болезненным. В ряде случаев чувствительность может отсутствовать, а боль присутствует на фоне онемения. Изменение иннервации и нейрогенный отёк могут приводить к изменению цвета кожи [2]. Также необходимо выполнить осмотр области пахового канала и сухожилий большой приводящей мышцы бедра. Около 30 % мужчин имеют невропатический компонент боли, который можно диагностировать при неврологическом обследовании, направленном на проверку чувствительности (повышенной или пониженной) с использованием безопасной иглы [10]. При пальцевом ректальном исследовании оценивается болезненность предстательной железы и гипертонус/болезненность мускулатуры тазового дна.

Блокада семенного канатика с использованием местных анестетиков без адреналина приводит к временному облегчению и наводит на мысль о ХМБ, её можно использовать как в диагностических, так и в терапевтических целях.

Оценка психологических/социальных факторов ХМБ в дополнение к урологическому и неврологическому обследованию позволяет существенно улучшить диагностику и оптимизировать тактику лечения. Важно задавать вопросы о сексуальном здоровье и насилии в анамнезе. Депрессия, катастрофическое мышление и нарушение функций считаются плохими прогностическими признаками [2]. Взаимосвязь между болью и депрессией сложна, однако неясно, вызывают ли болевые симптомы депрессию или психиатрические состояния потенцируют боль.

Для выявления других причин хронической боли необходимо провести лабораторное и инструментальное исследование. Наиболее надёжным методом визуализации при диагностике и лечении ХМБ является ультразвуковое исследование органов мошонки и паховой области. Рекомендуется раннее использование ультразвуковой диагностики, что позволит исключить различную патологию, убедить пациента в доброкачественности состояния и сократить повторные посещения клиники.

Существенным препятствием для эффективной диагностики и оценки эффективности лечения ХМБ является отсутствие стандартизированного и проверенного способа оценки и количественного определения симптомов.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Проблема эффективного лечения ХМБ остаётся весьма сложной и междисциплинарной задачей. Философия лечения хронического мошоночного болевого синдрома основана на общих принципах лечения хронических болевых синдромов и требует объединения усилий врачей различных специальностей: урологов, неврологов, общих хирургов, психиатров/психологов, физиотерапевтов, ортопедов, специалистов по обезболиванию и спортивной медицине. Диагноз, установленный в сотрудничестве с большим числом специалистов, минимизирует возможность диагностических ошибок. Если основная цель лечения заключается в купировании боли, перед началом терапии полезно определить клинически значимый уровень интенсивности боли. W.W. Downie et al. (1978) для оценки болевого синдрома предложили использовать две шкалы: числовую рейтинговую шкалу (Numerical rating scale, NRS) и визуальную аналоговую шкалу (Visual analogue scale, VAS) [27]. Визуально-аналоговая шкала предназначена для измерения интенсивности боли. Она представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см (100 мм) и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «самая сильная боль, какую можно только представить». На основании распределения баллов рекомендована следующая классификация: «нет боли» (0–4 мм), «слабая боль» (5–44 мм), «умеренная боль» (45–74 мм), «сильная боль» (75–100 мм). Альтернативной для визуальной аналоговой шкалы является числовая рейтинговая шкала (Numerical rating scale, NRS). Её использование, в отличие от визуальной аналоговой шкалы, возможно на вербальном уровне, что делает её более универсальной. Эта шкала используется у взрослых и у детей старше 9 лет [28]. У детей младше 9 лет для оценки выраженности боли используется лицевая рейтинговая шкала [29]. Наибольшее распространение получили: 5-балльная вербальная шкала («нет боли», «лёгкая», «умеренная», «тяжёлая» и «очень тяжёлая»); визуальная аналоговая шкала (от 1 до 10 баллов) и 11-балльная числовая шкала (от «нет боли» до «очень тяжёлая боль»).

Комплексная лекарственная терапия рассматривается как терапия первой линии, к которой приступают после исключения органической/структурной причины (опухоли, варикоцеле, паховой грыжи и др.) или источника отражённой боли. В отношении фармакотерапии ХМБ традиционно упоминается использование анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, антидепрессантов, противосудорожных препаратов и др., которые служат первой линией лечения. Большинство урологов на первом этапе лечения ХМБ используют эмпирическую антибактериальную терапию. Однако

только у 22 % пациентов, имеющих ХМБ, имеется инфекционная составляющая заболевания [30]. Использование антибиотиков при ХМБ не оправдано. Значительно чаще в лечении ХМБ применяют нестероидные противовоспалительные средства, их механизм действия хорошо известен, как и их анальгезирующие и противовоспалительные свойства. Включение в схему лечения антидепрессантов способствует снижению высвобождения норадреналина, что ослабляет нейрональные болевые импульсы, а противосудорожные препараты влияют на модуляцию кальциевых каналов в центральной нервной системе. Антидепрессанты эффективны в 66,6 % случаев идиопатической ХМБ, а антиконвульсанты (габапентин и прегабалин) – в 61,5 % случаев [31]. Фармакотерапия считается неэффективной, если боль сохраняется после приёма прегабалина в течение четырёх недель [31].

Лечебная блокада семенного канатика по Лорин-Эпштейну местными анестетиками (0,25%-ным раствором бупивакаина гидрохлорида 20 мл) и глюкокортикостероидами является дополнительной возможностью снять боль, приносит временное облегчение у 90 % пациентов с ХМБ [32]. Анестетик 0,75%-ный раствор бупивакаина гидрохлорида (9 мл) в сочетании с 1 мл триамцинолона ацетонида (10 мг), вводимые один раз в неделю в течение двух-трёх недель, могут обеспечить более длительное снижение интенсивности боли [32]. При отсутствии эффекта повторять блокады с анестетиком нецелесообразно.

К числу дополнительных препаратов, применяемых при проведении блокады семенного канатика, относят онаботулинический токсин А, который модулирует высвобождение нейропептидов ингибирующих нейрогенное воспаление и хроническую боль. Инъекция токсина обеспечивала уменьшение как боли, так и болезненности в течение более чем 3 месяцев у 56 % пациентов [10, 33]. Возможно использование ботулинического токсина А будет перспективным направлением в лечении ХМБ.

В последнее время активно изучается взаимосвязь дефицита тестостерона и витамина В12 у пациентов с синдромом ХМБ. В исследовании T. Cui, R. Terlecki (2018) дефицит тестостерона и витамина В12 у пациентов с синдромом ХМБ установлен у 76 % пациентов. После коррекции дефицита тестостерона и витамина В12 о «значительном улучшении» сообщили 65 % пациентов с ХМБ, ещё 16 % сообщили о «некотором улучшении» [34]. Клинические исследования показали достаточную эффективность использования альфа-адреноблокаторов, на снижение нервной активности и/или спазмов ассоциированных гладких мышц, что в некоторых случаях может уменьшить интенсивность боли [35].

Лечение ХМБ – длительный и сложный процесс, требующий применения как фармакологических, так и нефармакологических, а также интервенционных методов. Поддерживающее нижнее бельё, горячие/холодные компрессы и тёплые ванны, мануальная терапия в сочетании с лечебной физкультурой, аквааэробика и т. д. – перечисленным немедикаментозным методам придаётся важное значение в лечении ХМБ. В литературе имеются сведения об эффективности поведенческой, когнитивной терапии и физиотерапии [35, 36]. Физиоте-

рапевтическое лечение направлено на облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных, страдающих синдромом ХМБ. Следует отметить, что физиотерапевтическое вмешательство, как форма консервативного лечения, является неотъемлемой частью лечения многих урологических заболеваний, оно способствует регуляции напряжения мышц тазового дна и пояснично-тазобедренного комплекса. Кроме того, рекомендуется физиотерапия на область позвоночника и периферических суставов в области таза. Иглоукальвание также может помочь снизить уровень боли пациентам с ХМБ [35]. Фармакологические и немедикаментозные вмешательства, такие как психотерапия, физиотерапия, лекарства и инвазивные методы лечения, редко работают изолированно и часто должны рассматриваться в комплексе, как часть индивидуальной стратегии лечения [37]. Параллельно физиотерапия может быть использована и для обучения пациентов подходам к изменению образа жизни и/или методам аутотерапии. Лечение синдрома ХМБ требует целостного подхода, основанного на биопсихосоциальной модели, включающей активное участие самого пациента. С самого начала лечения необходимо информировать пациентов о причинах боли и учитывать, что актуальной составляющей эффективной терапии ХМБ является комплаентность. Направление к психиатру показано, если пациент с ХМБ подтверждает значительную психическую реакцию на постоянную боль; боль влияет на немедицинские аспекты жизни (семейные отношения, профессиональную деятельность и т. д.) или мошоночная боль сопровождается тревогой, депрессией или психическим заболеванием [35, 36].

Анализ современных данных научной литературы, а также собственный клинический опыт позволяют утверждать, что участие невролога, психиатра в обследовании пациентов с ХМБ значительно повышает точность диагностики, а также оптимизирует тактику лечения.

При неэффективности консервативной терапии может потребоваться хирургическое вмешательство: эпидидимэктомия, вазовазостомия (реверсия вазэктомии), орхиэктомия, микрохирургическая денервация семенного канатика (МДСК) или лапароскопическая/роботическая денервация яичка.

МДСК (на стороне боли) является одним из наиболее хорошо изученных малоинвазивных хирургических методов лечения ХМБ. Операция была усовершенствована с использованием операционного микроскопа для разделения нервных волокон подвздошно-пахового нерва [38]. Цель оперативного вмешательства заключается в пересечении всех нервов семенного канатика с сохранением всех артерий (тестикулярной, кремастерной и семявыносящей) вместе с несколькими лимфатическими протоками, что в дальнейшем позволяет снизить вероятность развития водянки яичка. Полного купирования боли после МДСК удалось достичь у 76 % пациентов, а частичного – у 9,1 % [39]. Опрос швейцарских урологов, проведённый в 2005 г., показал, что 74 % урологов отдали бы предпочтение эпидидимэктомии, 7 % выполнили бы паховую орхиэктомию и только 6 % выполнили бы МДСК при ХМБ [30].

Для улучшения техники и результатов МДСК у мужчин с ХМБ предложены: доступ на уровне внутреннего пахового кольца для полного пересечения нервов вне семенного канатика; прицельная МДСК [36]; лигирование нервов с использованием роботической хирургии, криоабляция нервов вне семенного канатика под ультразвуковым контролем [40] и др. Прицельная роботизированная МДСК, выполненная у 772 пациентов, страдающих ХМБ, позволила достичь значительного уменьшения боли у 67 % пациентов через 6 месяцев после операции, у 68 % – через 1 год, у 77 % – через 2 года, у 86 % – через 3 года и у 83 % – через 4 года [41]. Предварительные результаты использования роботизированной микрохирургии в хирургии ХМБ являются многообещающими, но необходима дальнейшая оценка. Преимуществом МДСК методики является сохранение органов мошонки.

Сообщаемые в научной литературе показатели эффективности эпидидимэктомии при ХМБ, направленные на купирование болевого синдрома, колеблются от 50 до 92 % [42]. Лучшие результаты в лечении боли отмечались при наличии структурных аномалий в придатке яичка (кисты, гранулёмы). После эпидидимэктомии уменьшение боли удалось достичь в диапазоне от 10 до 80 % [42]. На сегодняшний день нет единого мнения о целесообразности проведения орхиэктомии при ХМБ с учётом физиологического и психологического ущерба, который наносит пациенту оперативное вмешательство. Было показано, что эффективность орхиэктомии при ХМБ варьирует от 20 до 80 %, однако большинство считает её крайней мерой [35, 37]. По-прежнему до конца не изученными остаются результаты лапароскопической денервации яичка. Представлены результаты о частичном снижении интенсивности боли в 78 % случаев [43].

При хроническом мошоночном болевом синдроме, развившемся после пластики паховой грыжи, симптоматический эффект удаётся получить после удаления повреждённого нерва.

Боль после вазэктомии не является редкостью и может иметь ряд причин: гематома, инфекция, ущемление нерва, грыжа, новообразование яичка и психогенные причины. После устранения перечисленных причин мошоночной боли разумным вариантом лечения является реверсия вазэктомии. Основным недостатком вазовазостомии является потеря желаемой стерильности. Согласно данным, опубликованным в руководстве Американской урологической ассоциации, хроническая боль в мошонке после вазэктомии является довольно редким осложнением и может возникнуть у 1–2 % мужчин, перенёвших операцию [44]. Есть достаточное количество исследований, указывающих на гораздо более высокие показатели ХМБ после вазэктомии – от 15 до 33 % [45]. Микрохирургическая вазовазостомия при поствазэктомическом болевом синдроме позволила устранить боль в 84 % случаев [45].

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ЛЕКЦИИ

Синдром ХМБ занимает важное место в повседневной урологической практике, относится к малоизучен-

ным состояниям, этиология которого часто не идентифицируется. Данные о распространённости, структуре хронического мошоночного болевого синдрома среди взрослого мужского населения отсутствуют. Диагностика и лечение ХМБ всегда представляют сложную задачу ввиду многочисленных причин развития и разнообразия клинических проявлений патологии. Практикующие врачи-урологи, участвующие в лечении ХМБ, должны иметь знания о периферических и центральных механизмах боли. Хроническая первичная мошоночная боль в качестве нового феноменологического диагностического объекта признает состояния, которые так же затрагивают широкую группу пациентов с ХМБ, у которых не всегда удаётся выявить истинную причину патологического состояния. У 25–50 % пациентов причина боли остаётся невыясненной, а хронический мошоночный болевой синдром в таких случаях принято считать идиопатическим. ХМБ не всегда является синонимом патологии мошонки и её структур, необходимо помнить о существовании отражённой боли. Общепринятых стандартизированных протоколов диагностики и лечения ХМБ не существует. Синдром ХМБ следует лечить в междисциплинарной среде в сотрудничестве с различными специалистами. Фармакотерапия ХМБ первой линии включает использование анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, антидепрессантов, противосудорожных препаратов и др. Основным хирургическим вмешательством при ХМБ является микрохирургическая денервация семенного канатика. Ведение пациентов, страдающих хронической болью в мошонке, является очень сложной задачей. Без более точного понимания генеза болевого симптома улучшение в диагностике и лечении ХМБ останутся недостижимыми.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campbell K, Lipshultz L. Current trends and therapies in orchialgia management. *Ther Adv Urol*. 2021; 13: 17562872211026433. doi: 10.1177/17562872211026433
2. *Guidelines of European Association of Urology (EAU)*, 2021. Presented at the 36th Annual Congress EAU. 2021. URL: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines> [date of access: 06.04.2022].
3. Cirocchi R, Henry BM, Mercurio I, Tomaszewski KA, Palumbo P, Stabile A, et al. Is it possible to identify the inguinal nerves during hernioplasty? A systematic review of the literature and meta-analysis of cadaveric and surgical studies. *Hernia*. 2019; 23(3): 569-581. doi: 10.1007/s10029-018-1857-2
4. Ayyaz Ul Haq M, Rashid M, Gilchrist IC, Bertrand O, Kwok CS, Wong CW, et al. Incidence and clinical course of limb dysfunction post cardiac catheterization – a systematic review. *Circ J*. 2018; 82(11): 2736-2744. doi: 10.1253/circj. CJ-18-0389
5. Shoskes DA, Calixte N, Tadros N, Li J, Parekattil S. Validation of the chronic orchialgia symptom index for men with chronic

- orchialgia/chronic scrotal contents pain. *Urology*. 2018; 119: 39-43. doi: 10.1016/j.urology.2018.05.030
6. Polackwich AS, Arora HC, Li J, Levine L, Tojuola B, Parekattil S, et al. Development of a clinically relevant symptom index to assess patients with chronic orchialgia/chronic scrotal content pain. *Transl Androl Urol*. 2018; 7(2): S163-S168. doi: 10.21037/tau.2018.04.10
 7. Strelbel RT, Leippold T, Luginbuehl T, Muentener M, Praz V, Hauri D. Chronic scrotal pain syndrome: Management among urologists in Switzerland. *Eur Urol*. 2005; 47: 812-816. doi: 10.1016/j.eururo.2005.01.003
 8. Christiansen CG, Sandlow JI. Testicular pain following vasectomy: A review of postvasectomy pain syndrome. *J Androl*. 2003; 24(3): 293-298. doi: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02675.x
 9. Quallich SA, Arslanian-Engoren C. Chronic testicular pain in adult men: An integrative literature review. *Am J Mens Health*. 2013; 7(5): 402-413. doi: 10.1177/1557988313476732
 10. Aljumaily A, Al-Khazraji H, Gordon A, Lau S, Jarvi KA. Characteristics and etiologies of chronic scrotal pain: A common but poorly understood condition. *Pain Res Manag*. 2017; 2017: 3829168. doi: 10.1155/2017/3829168
 11. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
 12. Parekattil SJ, Ergun O, Gudeloglu A. Management of chronic orchialgia: Challenges and solutions – the current standard of care. *Res Rep Urol*. 2020; 12: 199-210. doi: 10.2147/RRU.S198785
 13. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol*. 1996; 87(3): 321-327. doi: 10.1016/0029-7844(95)00458-0
 14. Hedelin H, Johannisson H, Welin L. Prevalence of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome among 40-69-year-old men residing in a temperate climate. *Scand J Urol*. 2013; 47(5): 390-392. doi: 10.3109/00365599.2012.756930
 15. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol*. 1999; 161(3): 903-908.
 16. Leslie SW, Sajjad H, Siref LE. *Chronic testicular pain and orchialgia* [Updated 2021 Sep 17]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 17. Ciftci H, Savas M, Yeni E, Verit A, Topal U. Chronic orchialgia and associated diseases. *Current Urology*. 2010; 4(2): 67-70. doi: 10.1159/000253415
 18. Корнеев И.А. Невоспалительный синдром хронической тазовой боли (мошоночный болевой синдром) у бесплодного мужчины с не пальпируемой семиномой яичка и билатеральным тестикулярным микролитиазом: случай из практики. *Вестник урологии*. 2019; 7(3): 55-58. doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-3-55-58
 19. Luo L, Wu SZ, Zhu C, Fan Q, Liu K, Sun G. Psychological long-term effects of sterilization on anxiety and depression. *Contraception*. 1996; 54(6): 345-357. doi: 10.1016/s0010-7824(96)00200-4
 20. Кучер А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(2): 171-181. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-171-181
 21. Singh V, Sinha RJ. Idiopathic chronic orchialgia – a frustrating issue for the clinician and the patient. *Indian J Surg*. 2008; 70(3): 107-110. doi: 10.1007/s12262-008-0032-x
 22. Nassenstein C, Krasteva-Christ G, Renz H. New aspects of neuroinflammation and neuroimmune crosstalk in the airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(5): 1415-1422. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.011
 23. Gupta P, Sil S, Ghosh R, Ghosh A, Ghosh T. Intracerebroventricular A β -induced neuroinflammation alters peripheral immune responses in rats. *J Mol Neurosci*. 2018; 66(4): 572-586. doi: 10.1007/s12031-018-1189-9
 24. Петрова Е.С., Колос Е.А. Современные представления о клетках перинеурия: особенности происхождения, структура и функции. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2022; 58(1): 3-23. doi: 10.31857/S0044452922010053
 25. Ziegelmann MJ, Farrell MR, Levine LA. Evaluation and management of chronic scrotal content pain – a common yet poorly understood condition. *Rev Urol*. 2019; 21(2-3): 74-84.
 26. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152(3): S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030
 27. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis*. 1978; 37(4): 378-381. doi: 10.1136/ard.37.4.378
 28. National Institutes of Health. Warren Grant Magnuson Clinical Center. *Pain intensity instruments*. URL: <https://acne.gr/wp-content/uploads/2016/06/PainNumericRatingScale.pdf> [access date: 06.04.2022].
 29. *The Faces Pain Scale – revised*. URL: iasp-pain.org/resources/faces-pain-scale-revised/ [date of access: 06.04.2022].
 30. Strelbel RT, Schmidt C, Beatrice J, Sulser T. Chronic scrotal pain syndrome (CSPS): The widespread use of antibiotics is not justified. *Andrology*. 2013; 1(1): 155-159. doi: 10.1111/j.2047-2927.2012.00017.x
 31. Sansone RA, Sansone LA. Pain, pain, go away: Antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008; 5(12): 16-19.
 32. Calixte N, Brahmabhatt J, Parekattil S. Chronic testicular and groin pain: Pathway to relief. *Curr Urol Rep*. 2017; 18(10): 83. doi: 10.1007/s11934-017-0722-7
 33. Dockray J, Aljumaily A, Lau S, Jarvi KA, Randomized A. Double-blind, controlled trial shows that onabotulinum toxin a nerve blocks do not provide improved pain control in men with chronic scrotal pain. *J Urol*. 2020; 203(4): 767-772. doi: 10.1097/JU.0000000000000658
 34. Cui T, Terlecki R. Prevalence of relative deficiencies in testosterone and vitamin B12 among patients referred for chronic orchialgia: Implications for management. *Am J Mens Health*. 2018; 12(3): 608-611. doi: 10.1177/1557988316642723
 35. Starke NR, Costabile RA. Medical management of chronic orchialgia. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(1): S48-S50. doi: 10.21037/tau.2017.05.18
 36. Parekattil SJ, Gudeloglu A, Brahmabhatt JV, Priola KB, Vieweg J, Allan RW. Trifecta nerve complex: Potential anatomical basis for microsurgical denervation of the spermatic cord for chronic orchialgia. *J Urol*. 2013; 190(1): 265-270. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.045
 37. Panunzio A, Tafuri A, Mazzucato G, Cerrato C, Orlando R, Pagliarulo V, et al. Botulinum toxin-a injection in chronic pelvic pain syndrome treatment: A systematic review and pooled meta-analysis. *Toxins (Basel)*. 2022; 14(1): 25. doi: 10.3390/toxins14010025
 38. Murthy PB, Parekh NV, Vij SC, Shoskes DA. Microscopic spermatic cord denervation for chronic orchialgia/chronic scrotal

content pain: Operative outcomes and predictors of failure. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(5): 1931-1936. doi: 10.21037/tau-20-561

39. Tan WP, Levine LA. Micro-denervation of the spermatic cord for post-vasectomy pain management. *Sex Med Rev.* 2018; 6(2): 328-334. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.06.002

40. Calixte N, Kartal IG, Tojuola B, Gudeloglu A, Etafy M, Brahmhatt JV, et al. Salvage ultrasound-guided targeted cryoablation of the perispermatic cord for persistent chronic scrotal content pain after microsurgical denervation of the spermatic cord. *Urology.* 2019; 130: 181-185. doi: 10.1016/j.urology.2019.04.027

41. Calixte N, Tojuola B, Kartal I, Gudeloglu A, Hirsch M, Etafy M, et al. Targeted robotic assisted microsurgical denervation of the spermatic cord for the treatment of chronic orchialgia or groin pain: A single center, large series review. *J Urol.* 2018; 199(4): 1015-1022. doi: 10.1016/j.juro.2017.10.030

42. Siu W, Ohi DA, Schuster TG. Long-term follow-up after epididymectomy for chronic epididymal pain. *Urology.* 2007; 70(2): 333-335. doi: 10.1016/j.urology.2007.03.080

43. Cadeddu JA, Bishoff JT, Chan DY, Moore RG, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic testicular denervation for chronic orchialgia. *J Urol.* 1999; 162(3 Pt 1): 733-735. doi: 10.1097/00005392-199909010-00028

44. Sharlip ID, Belker AM, Honig S, Labrecque M, Marmar JL, Ross LS, et al. Vasectomy: AUA guideline. *J Urol.* 2012; 188(6): 2482-2491. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.080

45. Smith-Harrison LI, Smith RP. Vasectomy reversal for post-vasectomy pain syndrome. *Transl Androl Urol.* 2017; 6(1): S10-S13. doi: 10.21037/tau.2017.04.37

REFERENCES

1. Campbell K, Lipshultz L. Current trends and therapies in orchialgia management. *Ther Adv Urol.* 2021; 13: 17562872211026433. doi: 10.1177/17562872211026433

2. *Guidelines of European Association of Urology (EAU), 2021.* Presented at the 36th Annual Congress EAU. 2021. URL: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines> [date of access: 06.04.2022].

3. Cirocchi R, Henry BM, Mercurio I, Tomaszewski KA, Palumbo P, Stabile A, et al. Is it possible to identify the inguinal nerves during hernioplasty? A systematic review of the literature and meta-analysis of cadaveric and surgical studies. *Hernia.* 2019; 23(3): 569-581. doi: 10.1007/s10029-018-1857-2

4. Ayyaz Ul Haq M, Rashid M, Gilchrist IC, Bertrand O, Kwok CS, Wong CW, et al. Incidence and clinical course of limb dysfunction post cardiac catheterization – a systematic review. *Circ J.* 2018; 82(11): 2736-2744. doi: 10.1253/circj. CJ-18-0389

5. Shoskes DA, Calixte N, Tadros N, Li J, Parekattil S. Validation of the chronic orchialgia symptom index for men with chronic orchialgia/chronic scrotal contents pain. *Urology.* 2018; 119: 39-43. doi: 10.1016/j.urology.2018.05.030

6. Polackwich AS, Arora HC, Li J, Levine L, Tojuola B, Parekattil S, et al. Development of a clinically relevant symptom index to assess patients with chronic orchialgia/chronic scrotal content pain. *Transl Androl Urol.* 2018; 7(2): S163-S168. doi: 10.21037/tau.2018.04.10

7. Strebel RT, Leippold T, Luginbuehl T, Muentener M, Praz V, Hauri D. Chronic scrotal pain syndrome: Management among

urologists in Switzerland. *Eur Urol.* 2005; 47: 812-816. doi: 10.1016/j.eururo.2005.01.003

8. Christiansen CG, Sandlow JI. Testicular pain following vasectomy: A review of postvasectomy pain syndrome. *J Androl.* 2003; 24(3): 293-298. doi: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02675.x

9. Quallich SA, Arslanian-Engoren C. Chronic testicular pain in adult men: An integrative literature review. *Am J Mens Health.* 2013; 7(5): 402-413. doi: 10.1177/1557988313476732

10. Aljumaily A, Al-Khazraji H, Gordon A, Lau S, Jarvi KA. Characteristics and etiologies of chronic scrotal pain: A common but poorly understood condition. *Pain Res Manag.* 2017; 2017: 3829168. doi: 10.1155/2017/3829168

11. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

12. Parekattil SJ, Ergun O, Gudeloglu A. Management of chronic orchialgia: Challenges and solutions – the current standard of care. *Res Rep Urol.* 2020; 12: 199-210. doi: 10.2147/RRU.S198785

13. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol.* 1996; 87(3): 321-327. doi: 10.1016/0029-7844(95)00458-0

14. Hedelin H, Johannisson H, Welin L. Prevalence of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome among 40-69-year-old men residing in a temperate climate. *Scand J Urol.* 2013; 47(5): 390-392. doi: 10.3109/00365599.2012.756930

15. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol.* 1999; 161(3): 903-908.

16. Leslie SW, Sajjad H, Siref LE. *Chronic testicular pain and orchialgia* [Updated 2021 Sep 17]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

17. Ciftci H, Savas M, Yeni E, Verit A, Topal U. Chronic orchialgia and associated diseases. *Current Urology.* 2010; 4(2): 67-70. doi: 10.1159/000253415

18. Korneyev IA. Non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome (scrotal pain) in an infertile man with non-palpable testicular seminoma and bilateral testicular microlithiasis. Case study. *Urology Herald.* 2019; 7(3): 55-58. (In Russ.) doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-3-55-58

19. Luo L, Wu SZ, Zhu C, Fan Q, Liu K, Sun G. Psychological long-term effects of sterilization on anxiety and depression. *Contraception.* 1996; 54(6): 345-357. doi: 10.1016/s0010-7824(96)00200-4

20. Kucher AN. Neurogenic inflammation: biochemical markers, genetic control and diseases. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020; 19(2): 171-181. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-171-181

21. Singh V, Sinha RJ. Idiopathic chronic orchialgia – a frustrating issue for the clinician and the patient. *Indian J Surg.* 2008; 70(3): 107-110. doi: 10.1007/s12262-008-0032-x

22. Nassenstein C, Krasteva-Christ G, Renz H. New aspects of neuroinflammation and neuroimmune crosstalk in the airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(5): 1415-1422. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.011

23. Gupta P, Sil S, Ghosh R, Ghosh A, Ghosh T. Intracerebroventricular A β -induced neuroinflammation alters peripheral immune responses in rats. *J Mol Neurosci.* 2018; 66(4): 572-586. doi: 10.1007/s12031-018-1189-9

24. Petrova ES, Kolos EA. Current views on perineural cells: Unique origin, structure, functions. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022; 58(1): 3-23. (In Russ.). doi: 10.31857/S0044452922010053
25. Ziegelmann MJ, Farrell MR, Levine LA. Evaluation and management of chronic scrotal content pain – a common yet poorly understood condition. *Rev Urol*. 2019; 21(2-3): 74-84.
26. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152(3): S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030
27. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis*. 1978; 37(4): 378-381. doi: 10.1136/ard.37.4.378
28. National Institutes of Health. Warren Grant Magnuson Clinical Center. *Pain intensity instruments*. URL: <https://acne.gr/wp-content/uploads/2016/06/PainNumericRatingScale.pdf> [access date: 06.04.2022].
29. *The Faces Pain Scale – revised*. URL: iasp-pain.org/resources/faces-pain-scale-revised/ [date of access: 06.04.2022].
30. Strebel RT, Schmidt C, Beatrice J, Sulser T. Chronic scrotal pain syndrome (CSPS): The widespread use of antibiotics is not justified. *Andrology*. 2013; 1(1): 155-159. doi: 10.1111/j.2047-2927.2012.00017.x
31. Sansone RA, Sansone LA. Pain, pain, go away: Antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008; 5(12): 16-19.
32. Calixte N, Brahmabhatt J, Parekattil S. Chronic testicular and groin pain: Pathway to relief. *Curr Urol Rep*. 2017; 18(10): 83. doi: 10.1007/s11934-017-0722-7
33. Dockray J, Aljumaily A, Lau S, Jarvi KA, Randomized A. Double-blind, controlled trial shows that onabotulinum toxin a nerve blocks do not provide improved pain control in men with chronic scrotal pain. *J Urol*. 2020; 203(4): 767-772. doi: 10.1097/JU.0000000000000658
34. Cui T, Terlecki R. Prevalence of relative deficiencies in testosterone and vitamin B12 among patients referred for chronic orchialgia: Implications for management. *Am J Mens Health*. 2018; 12(3): 608-611. doi: 10.1177/1557988316642723
35. Starke NR, Costabile RA. Medical management of chronic orchialgia. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(1): S48-S50. doi: 10.21037/tau.2017.05.18
36. Parekattil SJ, Gudeloglu A, Brahmabhatt JV, Priola KB, Vieweg J, Allan RW. Trifecta nerve complex: Potential anatomical basis for microsurgical denervation of the spermatic cord for chronic orchialgia. *J Urol*. 2013; 190(1): 265-270. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.045
37. Panunzio A, Tafuri A, Mazzucato G, Cerrato C, Orlando R, Pagliarulo V, et al. Botulinum toxin-a injection in chronic pelvic pain syndrome treatment: A systematic review and pooled meta-analysis. *Toxins (Basel)*. 2022; 14(1): 25. doi: 10.3390/toxins14010025
38. Murthy PB, Parekh NV, Vij SC, Shoskes DA. Microscopic spermatic cord denervation for chronic orchialgia/chronic scrotal content pain: Operative outcomes and predictors of failure. *Transl Androl Urol*. 2020; 9(5): 1931-1936. doi: 10.21037/tau-20-561
39. Tan WP, Levine LA. Micro-denervation of the spermatic cord for post-vasectomy pain management. *Sex Med Rev*. 2018; 6(2): 328-334. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.06.002
40. Calixte N, Kartal IG, Tojuola B, Gudeloglu A, Etafy M, Brahmabhatt JV, et al. Salvage ultrasound-guided targeted cryoablation of the perispermatic cord for persistent chronic scrotal content pain after microsurgical denervation of the spermatic cord. *Urology*. 2019; 130: 181-185. doi: 10.1016/j.urology.2019.04.027
41. Calixte N, Tojuola B, Kartal I, Gudeloglu A, Hirsch M, Etafy M, et al. Targeted robotic assisted microsurgical denervation of the spermatic cord for the treatment of chronic orchialgia or groin pain: A single center, large series review. *J Urol*. 2018; 199(4): 1015-1022. doi: 10.1016/j.juro.2017.10.030
42. Siu W, Ohl DA, Schuster TG. Long-term follow-up after epididymectomy for chronic epididymal pain. *Urology*. 2007; 70(2): 333-335. doi: 10.1016/j.urology.2007.03.080
43. Cadeddu JA, Bishoff JT, Chan DY, Moore RG, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic testicular denervation for chronic orchialgia. *J Urol*. 1999; 162(3 Pt 1): 733-735. doi: 10.1097/00005392-199909010-00028
44. Sharlip ID, Belker AM, Honig S, Labrecque M, Marmar JL, Ross LS, et al. Vasectomy: AUA guideline. *J Urol*. 2012; 188(6): 2482-2491. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.080
45. Smith-Harrison LI, Smith RP. Vasectomy reversal for post-vasectomy pain syndrome. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(1): S10-S13. doi: 10.21037/tau.2017.04.37

Сведения об авторе

Лелявин Кирилл Борисович – доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: LelyavinK@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

Information about the author

Kirill B. Lelyavin – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Emergency Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: LelyavinK@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

EFFECTS OF EMISSIONS FROM FOREST FIRES ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF REPRODUCTIVE SYSTEM OF WHITE RATS

ABSTRACT

Novikov M.A.

East-Siberian Institute of Medical
and Ecological Research
(Microdistrict 12a, 3, Angarsk 665826,
Russian Federation)

Corresponding author:
Mikhail A. Novikov,
e-mail: novik-imt@mail.ru

Introduction. At present, considering active participation of people in the elimination of wildfires, the study of the effects of smoke on the reproductive system is an urgent scientific problem.

Materials and methods. Sexually mature outbred male rats were exposed to a daily four-hour inhalation exposure to smoke for one month. Immediately after the end of the exposure, some of the animals were removed from the experiment, and some were left to survive for two months. The study on testicular samples included counting the total number of spermatogonia, the number of tubules with desquamated epithelium, as well as determining the spermatogenesis index and the number of Leydig cells.

Results. The effect of forest fire smoke on the reproductive system of model animals (outbred laboratory rats, males) was characterized by a decrease in the spermatogenesis index with a simultaneous decrease in the percentage of spermatogonia and the number of Leydig interstitial cells. The indices of the reproductive system of animals left for survival did not differ from the control values.

Discussion. The results of this study suggest that prolonged exposure to combustion products released during a forest fire negatively affects the reproductive function of male laboratory rats examined immediately after the end of the exposure. After the course of the standard cycle of spermatogenesis, the indicators characterizing the development of sperm and the generation of male sex hormones are restored to normal, which indicates a high plasticity of the male reproductive system in response to the adverse environmental factor – smoke of forest fires.

Key words: fire, smoke, rats, reproductive system

Received: 27.09.2021
Accepted: 24.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Novikov M.A. Effects of emissions from forest fires on the morphofunctional state of reproductive system of white rats. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 45-51. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.5

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭМИССИИ ОТ ЛЕСНЫХ ПОЖАРОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ БЕЛЫХ КРЫС

РЕЗЮМЕ

Новиков М.А.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665826, г. Ангарск, Микрорайон 12а, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Новиков Михаил Александрович,
e-mail: novik-imt@mail.ru

Введение. В настоящее время, с учётом активного участия людей в ликвидации природных пожаров, изучение последствий воздействия дыма на репродуктивную систему является актуальной научной проблемой.

Материалы и методы. Половозрелых беспородных крыс-самцов подвергали ежедневному четырёхчасовому ингаляционному воздействию дыма в течение одного месяца. Сразу после окончания воздействия часть животных выводили из эксперимента, часть оставляли на дожитие в течение двух месяцев. Исследование на образцах семенников включало в себя подсчёт общего количества сперматогониев, числа канальцев со слущенным эпителием, а также определение индекса сперматогенеза и количества клеток Лейдига.

Результаты. Воздействие дыма лесного пожара на репродуктивную систему модельных животных (беспородные лабораторные крысы-самцы) характеризовалось снижением индекса сперматогенеза с одновременным сокращением процентного содержания сперматогониев и количества интерстициальных клеток Лейдига. Показатели репродуктивной системы животных, оставленных на дожитие, от контрольных значений не отличались.

Обсуждение. Результаты проведённого исследования позволяют полагать, что длительное воздействие выделяющихся при лесном пожаре продуктов горения негативно сказывается на репродуктивную функцию лабораторных крыс-самцов, обследованных сразу после окончания экспозиции. После протекания стандартного цикла сперматогенеза показатели, характеризующие развитие сперматозоидов и генерации мужских половых гормонов, восстанавливаются до нормальных, что говорит о высокой пластичности мужской репродуктивной системы в ответ на действие неблагоприятного экологического фактора – дыма лесных пожаров.

Ключевые слова: пожар, дым, крысы, репродуктивная система

Статья получена: 27.09.2021
Статья принята: 24.06.2022
Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Новиков М.А. Воздействие эмиссии от лесных пожаров на морфофункциональное состояние репродуктивной системы белых крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 45-51. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.5

INTRODUCTION

One of the most important environmental and technogenic factors, which adversely affect human health, are the products of combustion of organic substances. They pollute the air everywhere with varying intensity in different countries of the world, including Russia. According to Federal Forestry Agency, in 2019 the area covered by natural fires amounted to approximately 1 % of the area of the entire forest fund of the country [1]. In some regions of Russia, natural fires occur with an annual frequency [2], while smoke reaching settlements has a negative impact on the health of the population. All this determines the need to assess the risk of the consequences of the emissions effects from forest fires for the health of various cohorts of the population and to develop new approaches to prevention. Currently, scientific research is mainly aimed at studying the effect of large wildfires on the respiratory and cardiovascular systems [3–5]. The authors report about the sustained increase in hospital admissions in the exposed population with asthma and other concomitant upper respiratory tract diseases. However, one cannot ignore the fact that a significant amount of potential repro- and genotoxicants (polycyclic aromatic hydrocarbons, acetaldehyde, formaldehyde, benzene, toluene, chloromethane, etc.) are observed in the smoke of natural fires, while studies devoted to the effects of products of combustion of forest biomass on the reproductive system are extremely insignificant in the scientific press. There are publications which link wildfires with a decrease in the average weight of fetuses exposed in the womb [6]. However, domestic and foreign publications do not have enough direct evidence of the relationship between the exposure to smoke of combustion products of natural fires and dysfunction of the reproductive system. Considering the fact that the vast majority of the personnel involved in elimination of wildfires are males, the study of the reproductive toxicity of emissions from forest fires to male reproductive system seems to be extremely relevant.

The purpose of this study was to estimate the dynamic of morphofunctional state of reproductive system of male rats exposed to smoke of natural fire.

MATERIALS AND METHODS

Objects of study

Experimental studies were carried out on 60 mature outbred white male rats weighing 180–240 g. An experimental installation for reproducing the conditions of exposure to combustion products included an exposure chamber with a volume of 200 liters, designed to accommodate experimental animals and equipped with devices for controlling the air environment (temperature, humidity), and a chamber where the substrate smoldered. We used biomass as a combustible substrate, consisting of a mixture of forest litter, twigs, pieces of bark and the upper soil horizon. This biomass was sampled in an ecologically favorable area, at a great distance from industrial enterprises and highways.

The animals of the experimental group ($n = 30$) were subjected to subacute inhalation exposure to smoke for 1 month for 4 hours a day (which corresponds to approximately four months of firefighters' work) in a special exposure chamber with the concentrations of the main components of the smoke presented by us earlier [7]. The air temperature in the exposure chambers was 24–25 °C, the relative humidity was 40–50 %. Rats of the control group ($n = 30$) were supplied with clean air into the chambers. Fifteen animals from the experimental and control groups were sacrificed by decapitation under light ether anesthesia immediately after the end of exposure to combustion products. These animals constituted the early survey period (ESP). The remaining 15 animals in each group were left to survive for 2 months (to undergo a full cycle of spermatogenesis) and made up a long-term survey period (LTSP). The morphofunctional state of the reproductive system of male rats was assessed using the methods described earlier [7].

All experimental animals were obtained by their own reproduction in the vivarium of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research and were kept on a standard diet. The work was carried out in compliance with the rules of humane treatment of animals in accordance with the requirements of the International Recommendations for Biomedical Research Using Animals (WHO, Geneva, 1985) and the Rules of Laboratory Practice of the Ministry of Health and Social Development of Russia.

Methods of genotoxicity study

To assess the state of the spermatogenic epithelium, the animals were sacrificed by decapitation under light ether anesthesia for microscopic examination immediately after the exposure. The testicles were removed, their external examination was carried out, then they were fixed in a 10% neutral buffered formalin solution with a pH of 7.4; sections 3–5 microns thick were prepared from paraffin blocks using an MS-1 sledge microtome (Russia), which were stained with hematoxylin and eosin according to the following algorithm: the sections were deparaffinized with xylene or toluene for at least 10 minutes, then they were passed through alcohols of decreasing concentration with an exposure of 3 minutes and brought to the water. Sections were well washed and kept in distilled water for 5–10 minutes. Then hematoxylin was applied for 3–5 minutes. After that, the samples were washed again with tap water and hydrochloric alcohol was applied for 10–15 seconds. To remove excess dye, the samples were left in tap water for 10 minutes and then eosin was applied for 30 seconds. Sections were washed again in tap water and 96% alcohol was applied. At the final stage, the samples were kept in carbol-xylene for 10–20 minutes and in ortho-xylene for 1 hour, after which they were embedded in polystyrene. Stained histological preparations were analyzed at low and high magnification using an Olympus BX 51 microscope. Microimages of brain sections were entered into a computer using an Olympus E420 camera. The obtained images were processed using the techniques included in the Image Scope M software package. On histological sections, the spermatog-

genesis index was calculated morphometrically (according to the formula:

$$I_s = \sum a/N,$$

where a is the number of layers isolated in each tubule (the first layer is spermatogonia, the second – spermatocytes, the third – spermatids, the fourth – spermatozoa); N – the number of counted tubules [8]). We also calculated indicators characterizing the functional state of the reproductive system: the number of tubules with desquamated epithelium, the average number of spermatogonia and the relative number of Leydig cells.

Statistical methods

Statistical analysis of the research results was carried out using the Statistica 6.1 software package (StatSoft Inc., USA) (face No. AXXR004E642326FA) [9]. The Shapiro – Wilk W -test was used to make a decision on the type of feature distribution. The Mann – Whitney U -test was used to compare the groups. Null hypotheses about the absence of differences between the groups were rejected at the achieved

significance level of $p \leq 0.05$. Results are presented as median and interquartile range (Me (LQ; UQ)).

RESULTS

An external examination of the testes of male rats showed that they were pinkish-white in color, soft-elastic in consistency, and elliptical in shape. With a small magnification of the microscope, a pink stripe is visible along the edge of the preparation – this is a protein membrane, consisting of dense, unformed connective tissue. The bulk of the testis is formed by seminiferous convoluted tubules, cut across or obliquely (tangentially), rounded or elliptical in shape. The seminiferous tubules are separated from each other by a thin membrane of interstitial connective tissue, under which there is a thick wall of spermatogenic epithelium at different stages of development. The areas of interstitium between the convoluted seminiferous tubules are evenly spaced, mostly triangular in shape. In the center

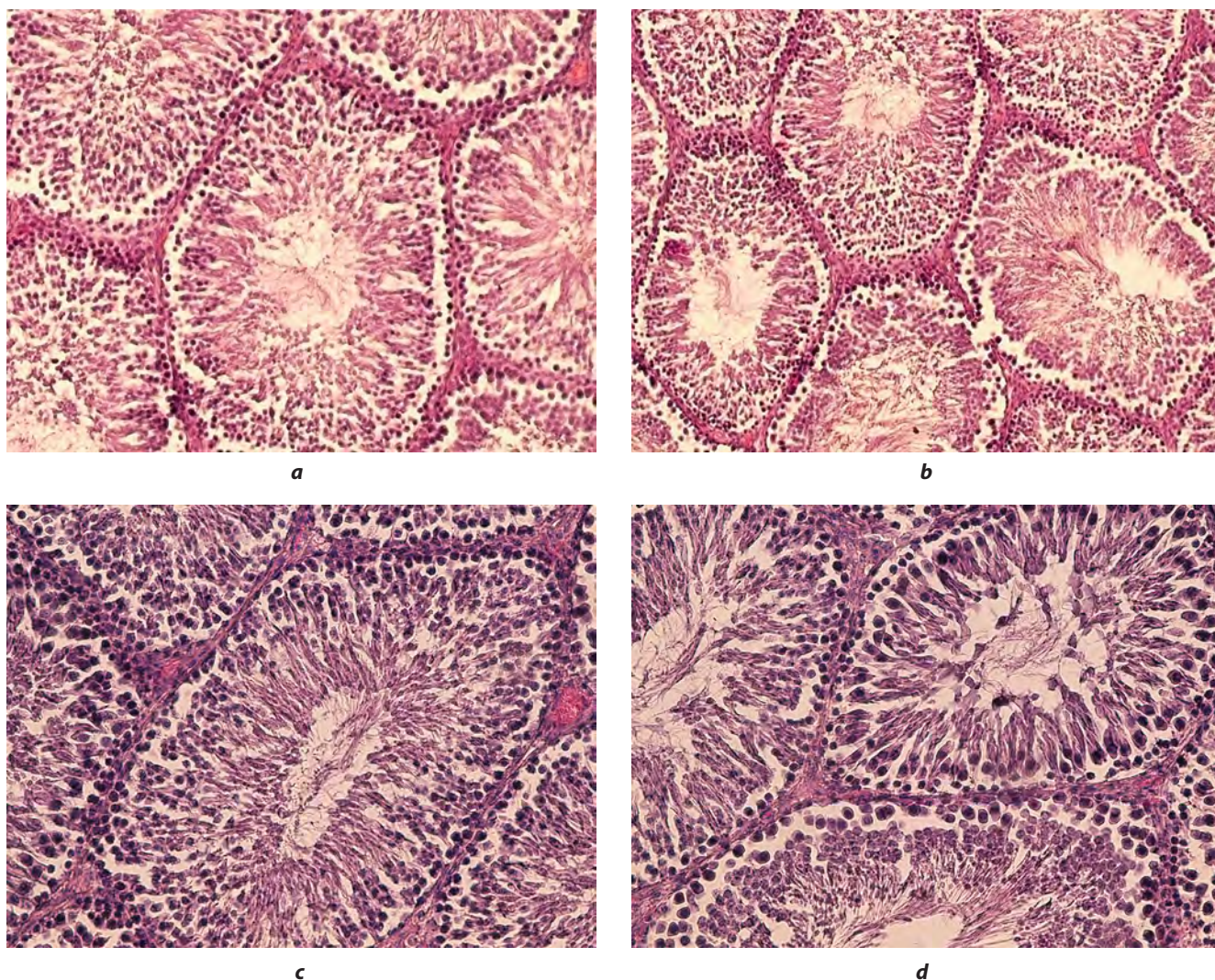


FIG. 1.

Microphoto of testes of white rats of the control (a, c) and experimental (b, d) groups of early and long-term survey period. Hematoxylin-eosin. Mag. $\times 400$

TABLE 1
RESULTS OF MORPHOMETRIC STUDY OF THE TESTES OF WHITE MALE RATS

Indicator	Animal groups	
	control	experimental
Spermatogenesis index	<u>4,0 (3,49; 4,21)</u> 4,02 (3,63; 4,31)	<u>3,09 (1,08; 4,09)*</u> 3,78 (2,87; 4,67) [#]
Number of tubules with desquamated epithelium, %	<u>0,8 (0,6; 1)</u> 0,9 (0,7; 1,1)	<u>0,8 (0,6; 0,9)</u> 0,9 (0,6; 1,0)
Average number of spermatogonia, %	<u>40,3 (38,9; 41,9)</u> 41,1 (36,8; 43,1)	<u>38,7 (29,8; 42,7)*</u> 40,7 (36,1; 43,7)
Relative amount of Leydig cells (in terms of a cross section of one convoluted seminiferous tubule)	<u>11,0 (10,8–13,0)</u> 11,4 (10,4–13,2)	<u>9,0 (8,7–10,0)*</u> 11,0 (9,8–12,6) [#]

Note. Above the line – early survey period; under the line – long-term survey period; * – differences are statistically significant compared with control at $p \leq 0.05$; [#] – differences are statistically significant in comparison with the experimental group of the early period of the survey at $p \leq 0.05$.

of the convoluted tubule there is a lumen where the formed spermatozoa exit.

At high magnification, it can be seen that the own shell of the tubule is built from connective tissue fibers. Outside of the basement membrane is a layer of loose connective tissue, which contains a layer of myoid cells that have a scaly, lunate and elongated shape. Myoid cells are located evenly along the entire contour of the convoluted seminiferous tubule. Inside from its own shell, separated by a basement membrane, is the spermatogenic epithelium (Fig. 1).

The results of a morphometric study of the testes of white rats in the early and late periods of the survey are presented in Table 1.

It was revealed that the subacute inhalation effect of forest fire smoke negatively affects the reproductive function and leads to its suppression, which is expressed in a statistically significant decrease in the spermatogenesis index, as well as a decrease in the number of spermatogonia and the relative number of Leydig cells. The values of the indicators of the reproductive system of ESP and LTSP animals did not differ from those in the control animals. However, there was a statistically significant increase in the spermatogenesis index ($p \leq 0.05$) and an increase in the relative number of Leydig cells ($p \leq 0.05$), which indicates the restoration of reproductive function over time.

DISCUSSION

It is known that male reproductive health can be a sensitive marker of the impact of environmental factors, including forest fire smoke [10]. In a real situation, when a natural fire is extinguished, it is males (firefighters) who are most exposed to combustion products. The scientific literature shows the relationship between an unfavorable environmental situation and male infertility [11]. In men who are in a sterile marriage and are exposed to exogenous exposure to toxic factors, morphological disorders and functionally defective spermatozoa have been identified [12].

Previously performed model experiments showed the absence of disturbances in the functional state of the tes-

tes during subacute exposure to smoke on male rats for one week for four hours, which in total amounted to 28 hours, and corresponds to 35–40 days of exposure to humans. In real conditions of a fire hazardous period, firefighters and rescuers can be in smoke for up to 2–4 months, since when one fire is eliminated, they are transferred to another. In this regard, we increased the time of inhalation exposure to smoke on male rats for 4 weeks, which can be compared with four months of work of firefighters in the centers of smoke. Of particular interest was the dynamic observation of the state of the testes of rats after the end of the exposure, when the full cycle of spermatogenesis was completed. As a result of the carried out experimental modeling on the effect of forest biomass combustion products on male rats, the gonadotoxic effect of exposure in ESP animals was revealed. It was shown that exposure to forest fire smoke for 4 weeks led to a significant decrease in the spermatogenesis index, which is the most important quantitative indicator and characterizes the generative function of the testes. In the dynamics of observation, the spermatogenesis index practically returns to the initial values, while statistically not differing from the control values in LTSP. Also, in animals in the early period of examination, a decrease in the number of spermatogonia (pluripotent stem cells of the spermatogenic epithelium) and the relative number of Leydig cells – the site of synthesis and secretion of androgens, including testosterone, which plays an important role in the regulation of reproduction processes in males. At the same time, as with the spermatogenesis index, over time, these indicators practically did not differ from the control values. Changes in all of the above indicators indicate the inhibition of the process of spermatogenesis. However, over time and full cycle of sperm development [13], the indicators characterizing the functional state of the reproductive system return to normal, which is confirmed by the results obtained in the long-term period of the examination. This fact indicates that the changes in the studied functional indicators under the influence of forest fire smoke are reversible, and the male reproductive system itself is quite plastic, since the initial indicators are restored after passing through the spermatogenesis phase.

In general, the experimentally revealed effect of air smoke during forest fires on male reproductive health justifies the need for in-depth studies aimed at understanding the mechanisms of action of the components that make up the smoke mixture. In addition, the results obtained in modeling the combustion of forest biomass raise the problem of the long-term effects of exposure to offspring obtained from exposed males. The solution of these issues will reveal the mechanisms of the possible formation of an infertile state in men participating in the elimination of emergency situations associated with natural fires and identify ways to diagnose and prevent adverse effects on the male body of prolonged stay in the center of smoke.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment

Financing was carried out at the expense of funds allocated for the implementation of the state task.

REFERENCES

1. TASS. Russian News Agency. *Rosleskhoz estimated the area of burned forests in 2019*. URL: <https://tass.ru/obschestvo/6924964> [date of access: 18.11.2020]. (In Russ.).
2. Malenko AA, Malinovskikh AA, Chikanov AS. The dynamics of forest fire in the south of Western Siberia. *Bulletin of the Altai State Agrarian University*. 2015; 6(128): 68-72. (In Russ.).
3. Delfino RJ, Brummel S, Wu J, Stern H, Ostro B, Lipsett M, et al. The relationship of respiratory and cardiovascular hospital admissions to the southern California wildfires of 2003. *Occup Environ Med*. 2009; 66(3): 189-197. doi: 10.1136/oem.2008.041376
4. Kunii O, Kanagawa I, Yajima I, Hisamatsu Y, Yamamura S, Amagai T, et al. The 1997 haze disaster in Indonesia: Its air quality and health effects. *Arch Environ Health*. 2002; 57(1): 16-22. doi: 10.1080/00039890209602912
5. Phuleria HC, Fine PM, Zhu Y. Air quality impacts of the October 2003 Southern California wildfires. *J Geophys Res*. 2005; 110(D7). doi: 10.1029/2004JD004626
6. Holstius DM, Reid CE, Jesdale BM, Morello-Frosch R. Birth weight following pregnancy during the 2003 Southern California wildfires. *Environ Health Perspect*. 2012; 120(9): 1340-1345. doi: 10.1289/ehp.1104515
7. Novikov MA, Vokina VA, Andreeva ES, Alekseenko AN, Sosedova LM. Experimental study of the gonadotoxic effect of forest fire smoke. *Hygiene and Sanitation*. 2020; 99(10): 1149-11152. doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1149-1152
8. Narbutova TE. Dynamics of structural and functional changes in the testes of mice of the second generation during the accumulation of lead in the body and the introduction of alpha-tocopherol. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2011; 16: 27-31.
9. Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package*. Moscow: Media-Sphere; 2002. (In Russ.).
10. Moline JM, Golden AL, Bar-Chama N, Smith E, Rauch ME, Chapin RE, et al. Exposure to hazardous substances and male reproductive health: A research framework. *Environ Health Perspect*. 2000; 108(9): 803-813. doi: 10.1289/ehp.00108803
11. Хлякина О.В. An integrated approach to the problem of male infertility in an industrial region. *Вестник восстановительной медицины*. 2010; 6(40): 73-74.
12. Громенко Д.С., Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.Н. Генерация активных форм кислорода сперматозоидами в патогенезе мужского бесплодия. *Эфферентная терапия*. 2006; 12(1): 28-32.
11. Khlyakina OV. An integrated approach to the problem of male infertility in an industrial region. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2010; 6(4): 73-74. (In Russ.).
12. Gromenko DS, Farkhutdinov RR, Galimov ShN. Generation of reactive oxygen species by spermatozoa in the pathogenesis of male infertility. *Efferentnaya terapiya*. 2006; 12(1): 28-32. (In Russ.).
13. Kovalevsky KL, Metelkin AI. *Laboratory animal husbandry. A practical guide to breeding, keeping and using laboratory animals*. Moscow: USSR Academy of Medical Sciences; 1951. (In Russ.).

ЛИТЕРАТУРА

1. ТАСС. Российское информационное агентство. Рослесхоз оценил площадь сгоревших лесов в 2019 году. URL: <https://tass.ru/obschestvo/6924964> [дата доступа: 18.11.2020].
2. Маленко А.А., Малиновских А.А., Чиканов А.С. Динамика горимости лесов Юга Западной Сибири. Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2015; 6(128): 68-72.
3. Delfino RJ, Brummel S, Wu J, Stern H, Ostro B, Lipsett M, et al. The relationship of respiratory and cardiovascular hospital admissions to the southern California wildfires of 2003. *Occup Environ Med*. 2009; 66(3): 189-197. doi: 10.1136/oem.2008.041376
4. Kunii O, Kanagawa I, Yajima I, Hisamatsu Y, Yamamura S, Amagai T, et al. The 1997 haze disaster in Indonesia: Its air quality and health effects. *Arch Environ Health*. 2002; 57(1): 16-22. doi: 10.1080/00039890209602912
5. Phuleria HC, Fine PM, Zhu Y. Air quality impacts of the October 2003 Southern California wildfires. *J Geophys Res*. 2005; 110(D7). doi: 10.1029/2004JD004626
6. Holstius DM, Reid CE, Jesdale BM, Morello-Frosch R. Birth weight following pregnancy during the 2003 Southern California wildfires. *Environ Health Perspect*. 2012; 120(9): 1340-1345. doi: 10.1289/ehp.1104515
7. Новиков М.А., Вокина В.А., Андреева Е.С., Алексеевко А.Н., Соседова Л.М. Экспериментальное исследование гонадотоксического эффекта дыма лесных пожаров. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(10): 1149-11152. doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1149-1152
8. Narbutova TE. Dynamics of structural and functional changes in the testes of mice of the second generation during the accumulation of lead in the body and the introduction of alpha-tocopherol. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2011; 16: 27-31.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-Сфера, 2002.
10. Moline JM, Golden AL, Bar-Chama N, Smith E, Rauch ME, Chapin RE, et al. Exposure to hazardous substances and male reproductive health: A research framework. *Environ Health Perspect*. 2000; 108(9): 803-813. doi: 10.1289/ehp.00108803
11. Хлякина О.В. An integrated approach to the problem of male infertility in an industrial region. *Вестник восстановительной медицины*. 2010; 6(40): 73-74.
12. Громенко Д.С., Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.Н. Генерация активных форм кислорода сперматозоидами в патогенезе мужского бесплодия. *Эфферентная терапия*. 2006; 12(1): 28-32.

13. Ковалевский К.Л., Метелкин А.И. *Лабораторное животноводство: Практическое руководство по разведению, содержанию и применению лабораторных животных*. М.: РАМН СССР; 1951.

Information about the author

Mikhail A. Novikov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Сведения об авторе

Новиков Михаил Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА И ИХ СВЯЗЬ С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У МУЖЧИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Янковская С.В.,
Кузьминова О.И.,
Пинхасов Б.Б.,
Лутов Ю.В.,
Селятицкая В.Г.

ФГБНУ «Федеральный
исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной
медицины» (630117, г. Новосибирск,
ул. Тимакова, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Янковская Светлана Валерьевна,
e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Согласно литературным данным, длительно существующая и плохо контролируемая гипертоническая болезнь (ГБ) приводит к поражению органов-мишеней, а в ряде случаев – к развитию ассоциированных клинических состояний, тяжесть которых у мужчин частично может быть обусловлена особенностями андрогенного статуса.

Цель исследования: выявить особенности гормональных показателей андрогенного статуса и их связь с антропометрическими и метаболическими характеристиками мужчин-пациентов терапевтической клиники в зависимости от тяжести течения ГБ.

Материалы и методы. Обследовано 296 мужчин в возрасте 59,0 [54,0; 65,0] лет с подтвержденной ГБ. Всем участникам исследования в утреннее время натощак проводили антропометрию, определение показателей метаболического и андрогенного статусов, оценку коморбидной отягощенности. В зависимости от тяжести течения ГБ все пациенты были разделены на группы (Г): Г1 (n = 134) – пациенты с ГБ, не имеющие в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС) и/или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК); Г2 (n = 162) – пациенты с ГБ, имеющие в анамнезе ИБС и/или ОНМК.

Результаты. У пациентов Г2 с тяжёлым течением ГБ выявлено снижение уровней свободного тестостерона (Тсв.) и в большей степени – дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), а также общего холестерина и липопротеидов высокой и низкой плотности. Проведённый корреляционный анализ выявил наличие статистически значимых обратных корреляционных связей уровней общего тестостерона (Тобщ.) и Тсв. с индексом массы тела, величиной отношения обхвата талии к обхвату бёдер; только уровень Тсв. – с наличием ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушениями углеводного обмена и абдоминальным типом распределения жира, а уровня ДГЭА-С – с наличием ИБС и ХСН.

Выводы. Снижение Тсв. и ДГЭА-С ассоциировано с ранним прогрессированием атеросклероза и риском развития ГБ-ассоциированных сердечно-сосудистых катастроф, что может утяжелять течение ГБ.

Ключевые слова: мужчины, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистая коморбидность, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, андрогенный статус, общий и свободный тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат

Для цитирования: Янковская С.В., Кузьминова О.И., Пинхасов Б.Б., Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г. Гормональные характеристики андрогенного статуса и их связь с антропометрическими и метаболическими показателями у мужчин в зависимости от тяжести течения гипертонической болезни. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 52-61. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.6

Статья поступила: 19.11.2021

Статья принята: 31.05.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

HORMONAL CHARACTERISTICS OF ANDROGEN STATUS AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE ANTHROPOMETRIC AND METABOLIC PARAMETER IN MEN DEPENDING ON THE SEVERITY OF HYPERTENSION

Yankovskaya S.V.,
Kuzminova O.I.,
Pinkhasov B.B.,
Lutov Yu.V.,
Selyatitskaya V.G.

Federal Research Center
of Fundamental and Translational
Medicine (Timakova str. 2, Novosibirsk
630117, Russian Federation)

Corresponding author:
Svetlana V. Yankovskaya,
e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

ABSTRACT

Background. According to the literature data, long-term and poorly controlled hypertension (HTN) leads to target organs damage, and in some cases, to the development of associated diseases, the severity of which in men may be partly due to the characteristics of the androgenic status.

The aim: to reveal the features of hormonal indicators of androgen status and their relationship with the anthropometric and metabolic characteristics of the therapeutic clinic male patients, depending on the severity of HTN.

Materials and methods. 296 men aged 59,0 [54,0; 65,0] years with confirmed HTN were examined. All study participants in the morning on an empty stomach underwent anthropometry, determination of metabolic and androgenic status, and assessment of comorbid burden. Depending on the severity of hypertension, all patients were divided into two groups (G): G1 (n = 134) – patients with hypertension without a history of coronary artery disease or stroke; G2 (n = 162) – patients with hypertension with a history of ischemic heart disease (IHD) and/or stroke.

Results. In male patients of G2 with severe HTN, a decrease in the levels of free testosterone (FT) and, to a greater extent, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), as well as total cholesterol, high and low density lipoproteins, was revealed. The correlation analysis performed revealed statistically significant negative correlations between the levels of total testosterone (TT) and FT with body mass index, the value of the ratio of waist circumference to hips, only the level of FT – with the presence of IHD, chronic heart failure (CHF), disorders of carbohydrate metabolism and abdominal type of fat distribution, and the level of DHEA-S – with the presence of IHD and CHF.

Conclusion. A decrease in FT and DHEA-S is associated with early progression of atherosclerosis and the risk of developing HTN-associated cardiovascular events, which can aggravate the course of HTN.

Key words: men, hypertension, cardiovascular comorbidity, overweight, abdominal obesity, androgen status, total and free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate

Received: 19.11.2021
Accepted: 31.05.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Yankovskaya S.V., Kuzminova O.I., Pinkhasov B.B., Lutov Yu.V., Selyatitskaya V.G. Hormonal characteristics of androgen status and their relationship with the anthropometric and metabolic parameter in men depending on the severity of hypertension. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 52-61. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.6

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности гипертоническая болезнь (ГБ), относятся к ведущим причинам инвалидизации и смертности среди мужского населения РФ [1]. Значимость ГБ определяется негативным влиянием на морбидный фон, долгосрочный прогноз, а также уровень качества и ожидаемую продолжительность жизни [2]. Длительно существующая и плохо контролируемая ГБ с высокой вероятностью приводит к поражению органов мишеней, а в ряде случаев – и к развитию ассоциированных клинических состояний: ишемической болезни сердца (ИБС), острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП).

Течение ГБ у мужчин имеет некоторые особенности. Так, наиболее часто дебют ГБ у мужчин приходится на 40-летний период; при этом течение ГБ осложняется ИБС, за счёт чего общий прогноз для жизни хуже, чем у женщин [3]. В этом же возрасте у современных мужчин начинают появляться признаки возрастного андрогенного дефицита (Анд), опосредованного снижением уровней не только общего, но и физиологически более активного свободного тестостерона (Тсв.) [4]. В клетках-мишенях под действием 5 α -редуктазы Тсв. превращается в активную форму – дигидротестостерон, который влияет на активность углеводного, липидного и белкового обменов [5]. Другими значимыми андрогенами являются дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфатная форма (ДГЭА-С), которые в основном синтезируются в коре надпочечников и не только являются предшественниками в синтезе тестостерона и эстрогенов, но и оказывают собственные физиологические эффекты. В частности, ДГЭА-С рассматривается как нейростероид, проявляющий выраженное нейропротекторное действие. Уровни ДГЭА и ДГЭА-С также зависят от возраста человека: пик их синтеза отмечается в возрасте 25–30 лет, затем их продукция начинает снижаться [6].

Возрастной Анд проявляется не только нарушением половой функции; он также ассоциирован со многими заболеваниями, такими как ГБ, ИБС, сахарный диабет и др., ухудшает их течение и прогноз [7, 8]. В этой связи обсуждается вопрос о проведении гормон-заместительной терапии препаратами тестостерона для улучшения течения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, а также качества и ожидаемой продолжительности жизни пациентов мужского пола [9, 10].

Предполагается, что в качестве объединяющего звена между Анд и развитием сердечно-сосудистых заболеваний выступают дисметаболические нарушения. В литературе достаточно много сведений о негативном влиянии Анд у мужчин на углеводный и липидный обмены, что способствует развитию абдоминального ожирения [11, 12]. По современным представлениям, именно абдоминальное ожирение рассматривается в качестве фактора риска развития ГБ, а также одного из основных предикторов тяжёлого течения ГБ, затрудняет достижение целевых значений артериального давле-

ния [13]. В отношении половых стероидов у мужчин с абдоминальным ожирением многими авторами отмечено снижение уровня общего тестостерона с одновременным повышением уровня эстрадиола, что объясняется синдромом повышенной активности ароматазы в жировой ткани [14].

Таким образом, исследования последних лет позволяют отнести андрогенный дефицит к факторам риска развития сердечно-сосудистой патологии у мужчин, однако в отношении её тяжести этот вопрос изучен недостаточно, хотя результаты таких работ могут позволить оценить значимость андрогенного дисбаланса в определении тяжести течения ГБ и разработать персонализированные рекомендации по их коррекции.

Целью исследования было выявить особенности гормональных показателей андрогенного статуса и их связь с антропометрическими и метаболическими характеристиками мужчин-пациентов терапевтической клиники, в зависимости от тяжести течения ГБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное одномоментное выборочное одноцентровое исследование. В исследование были включены 296 мужчин в возрасте 59,0 [54,0; 65,0] лет, госпитализированных в плановом порядке в терапевтическую клинику Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ), г. Новосибирск, с ухудшением течения хронической патологии сердечно-сосудистой или пищеварительной систем организма, в период с 2018 по 2020 гг.

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФИЦ ФТМ (протокол № 7 от 04.05.2018). Все пациенты перед включением в исследование были ознакомлены с ходом работы и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения пациентов: 1) мужской пол; возраст от 43 до 78 лет; 2) наличие в анамнезе гипертонической болезни. Критерии невключения пациентов: 1) врождённый андрогенный дефицит; 2) вторичное ожирение; 3) сахарный диабет 1-го типа; 4) приём препаратов, влияющих на массу тела (антидепрессанты, нейролептики, аноретики и т. п.); 5) хирургическое лечение ожирения в анамнезе; 6) нестандартные размеры тела (отсутствие/парез/атрофия мышц конечности, кахексия и пр.); 7) злокачественные новообразования любой локализации на момент включения в исследование; 8) тяжёлая органная недостаточность (хроническая сердечная недостаточность IIб–III стадии, хроническая дыхательная недостаточность 2–3-й степени, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии, хроническая печёночная недостаточность 2–4-й стадии); 9) тяжёлые инфекционные процессы в активной фазе (туберкулёз, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция); 10) отказ от проведения антропометрии и/или сдачи крови.

В зависимости от тяжести течения ГБ все пациенты были разделены на группы (Г): Г1 ($n = 134$) – пациенты с ГБ, не имеющие в анамнезе ИБС и/или ОНМК;

G2 ($n = 162$) – пациенты с ГБ, имеющие в анамнезе ИБС и/или ОНМК.

В утреннее время (8:00–8:30) натошак всем пациентам проводили антропометрию и забор крови для определения биохимических параметров метаболического статуса и гормональных показателей андрогенного статуса.

Антропометрия включала измерение роста (см), массы тела (МТ, кг), окружности талии (ОТ, см) и окружности бёдер (ОБ, см) с последующим расчётом индекса массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) и отношения величин ОТ к ОБ (ОТ/ОБ, у. е.). В соответствии с критериями ВОЗ, при ИМТ $24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ и менее МТ была интерпретирована как нормальная, при $25,0\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – избыточная, при $30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ и более – как ожирение. Абдоминальный тип распределения жира (АТРЖ) устанавливали при величине ОТ/ОБ $0,95$ и выше; при величине отношения ОТ/ОБ менее $0,95$ тип распределения жира считали глутео-фemorальным [15].

Биохимические параметры метаболического статуса – общий холестерин (ОХ; референсный интервал – $0\text{--}5,0$ ммоль/л), триглицериды (ТГ; референсный интервал – $0,5\text{--}1,7$ ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП; референсный интервал – $0,9\text{--}1,55$ ммоль/л), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП; референсный интервал – $0\text{--}3,0$ ммоль/л), глюкоза (референсный интервал – $3,5\text{--}6,4$ ммоль/л) были измерены с использованием зарубежных коммерческих наборов (BioCon, Германия).

Гормональные показатели андрогенного статуса оценивали иммуноферментным методом с использованием отечественных и зарубежных коммерческих наборов на микропланшетном иммуноферментном анализаторе «Immunochem-2100» (НТИ, США). В сыворотке крови определяли содержание общего тестостерона (Тобщ.; референсный интервал – $12,1\text{--}35,0$ нмоль/л); секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ; референсный интервал – $13,0\text{--}71,0$ нмоль/л); дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С; референсный интервал – $0,26\text{--}16,09$ мкмоль/л); эстрадиола (Е2; референсный интервал – $11,3\text{--}43,3$ пг/мл); лютеинизирующего гормона (ЛГ; референсный интервал – $1,0\text{--}9,0$ мМЕ/мл). Определение Тсв. (референсный интервал – $\geq 0,243$ нмоль/л) производили расчётным методом с использованием калькулятора на сайте ISSAM (www.issam.ch).

Частоту встречаемости андрогенного дефицита (АнД) учитывали по критериям Тобщ. $\leq 12,0$ нмоль/л и Тсв. $< 0,243$ нмоль/л.

Наличие в анамнезе гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий (ФП), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IIa стадии, дислипидемии (ДЛП), хронической болезни почек (ХБП) С2–С3б, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и нарушений углеводного обмена (НУО), включая гипергликемию натошак, постпрандиальную гипергликемию и сахарный диабет (СД) 2-го типа, было оценено посредством ретроспективного анализа историй болезни.

Анализ статистических данных выполнен с использованием программного обеспечения Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и Statistica v.10 (StatSoft Inc., США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Для оценки нормальности распределения выборки использован критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, который указал на отличное от нормального распределение большинства изученных параметров. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей – Me [25 %; 75 %], а также относительного числа случаев (%). Сравнительный анализ количественных показателей между группами выполнен с использованием критерия Манна – Уитни, качественных показателей – критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера в зависимости от ожидаемых частот исследуемого признака в выделенных группах. Наличие корреляционных связей величин изученных параметров определено с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости принят при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота встречаемости избыточной МТ и ожирения в общей выборке пациентов составила $38,9$ и $49,7$ % соответственно. В обследованной выборке чаще встречался абдоминальный ($72,6$ %), чем глутео-фemorальный ($27,4$ %) тип распределения жира. Анамнестически частота встречаемости ассоциированных с ГБ состояний составила: ИБС – $49,0$ %; ФП – $11,5$ %; ГЛЖ – $75,7$ %; ХСН I и IIa стадии – $44,3$ и $35,5$ % соответственно; ДЛП – $82,4$ %, ХБП – $54,4$ %, ОНМК – $9,1$ %, а НУО – $31,1$ %, причём из них $22,0$ % приходилось на сахарный диабет 2-го типа.

Частота встречаемости андрогенного дефицита (АнД) в общей выборке по критериям Тобщ. $\leq 12,0$ нмоль/л и Тсв. $< 0,243$ нмоль/л отмечена на уровне $36,1$ и $28,7$ % соответственно; гиперэстрогении (ГЭ, $E2 > 43,3$ пг/мл) – $51,0$ %.

При анализе коморбидной отягощённости было выявлено повышение частоты встречаемости ГЛЖ, ФП и ХСН IIa стадии и снижение частоты ХСН I стадии у пациентов в G2 относительно G1 (табл. 1).

По возрастным и антропометрическим характеристикам пациенты из G1 и G2 не различались между собой (табл. 2). В то же время при анализе гормонально-метаболических показателей у обследованных мужчин было отмечено, что от G1 к G2 происходит увеличение уровней СССРГ и уменьшение – Тсв. и ДГЭА-С, а также ОХ, ЛПВП и ЛПНП (табл. 2).

Частота встречаемости АнД по критерию Тобщ. в группах G1 и G2 составила $41,8$ и $31,5$ % ($p = 0,066$); по критерию Тсв. – $25,4$ и $31,5$ % ($p = 0,248$); частота ГЭ – $42,5$ и $58,0$ % ($p = 0,008$) соответственно.

Результаты корреляционного анализа показателей андрогенного статуса с величинами других изученных характеристик у мужчин в общей выборке представлены в таблице 3 и демонстрируют ряд статистически значимых корреляционных связей слабой силы. Так, уровни Тобщ. и Тсв. имели обратные статистически значимые корреляци-

ТАБЛИЦА 1
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ
ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ

TABLE 1
THE FREQUENCY OF COMORBID PATHOLOGY IN PATIENTS
IN THE SELECTED GROUPS

Параметр	Группа 1: ГБ без ИБС/ОНМК (n = 134)	Группа 2: ГБ с ИБС/ОНМК (n = 162)	χ^2 Пирсона	p
ГЛЖ, %	66,4	83,3*	11,400	0,001
ФП, %	4,5	17,3*	11,830	0,001
ДЛП, %	83,6	81,5	0,223	0,636
ХСН I стадии, %	51,5	38,3*	5,196	0,023
ХСН IIa стадии, %	12,7	54,3*	55,538	< 0,001
ХБП, %	54,5	54,3	0,001	0,979
НУО, %	34,3	28,4	1,205	0,272

Примечание. * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от Г1 по критерию Хи-квадрат Пирсона.

ТАБЛИЦА 2
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ
И ГОРМОНАЛЬНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У ПАЦИЕНТОВ В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ

TABLE 2
ANTHROPOMETRIC AND HORMONAL-BIOCHEMICAL
PARAMETERS OF PATIENTS IN THE SELECTED GROUPS

Параметр	Группа 1: ГБ без ИБС/ОНМК (n = 134)	Группа 2: ГБ с ИБС/ОНМК (n = 162)	p
Возраст, лет	59,0 [54,0; 64,0]	60,0 [56,0; 67,0]	0,058
Рост, см	175,0 [169,0; 178,5]	174,0 [170,0; 178,5]	0,688
МТ, кг	91,2 [81,6; 108,0]	89,9 [80,2; 102,1]	0,243
ИМТ, кг/м ²	30,6 [26,8; 34,0]	29,3 [26,9; 32,5]	0,195
ОТ, см	106,0 [96,5; 115,0]	104,0 [98,0; 111,0]	0,376
ОБ, см	106,5 [101,5; 113,0]	107,0 [101,5; 111,5]	0,655
ОТ/ОБ	0,98 [0,95; 1,02]	0,98 [0,94; 1,01]	0,423
Тобщ., нмоль/л	13,0 [10,8; 19,0]	14,7 [11,1; 20,0]	0,157
СССГ, нмоль/л	29,1 [20,9; 43,4]	37,4 [26,7; 49,5]*	0,003
Тсв., нмоль/л	0,310 [0,231; 0,436]	0,285 [0,226; 0,372]*	0,043
ДГЭА-С, мкмоль/л	1,54 [1,00; 2,34]	1,32 [0,84; 1,93]*	0,022
Е2, пг/мл	48,4 [32,8; 62,9]	51,2 [41,3; 65,0]	0,250
ЛГ, мМЕ/мл	5,6 [3,8; 7,3]	5,3 [4,0; 7,3]	0,922
ОХ, ммоль/л	5,3 [4,5; 6,2]	4,3 [3,6; 5,4]*	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,1 [1,0; 1,3]*	0,003
ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,7; 3,9]	2,4 [1,9; 3,4]*	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,0; 2,4]	1,4 [1,1; 2,2]	0,766
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,4; 7,4]	6,0 [5,3; 6,7]	0,407

Примечание. * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от Г1 по критерию Манна – Уитни.

ТАБЛИЦА 3
КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГОРМОНАЛЬНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА
С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
И КОМОРБИДНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ
ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 3
CORRELATION ANALYSIS OF HORMONAL INDICATORS
OF ANDROGENIC STATUS WITH ANTHROPOMETRIC,
METABOLIC AND COMORBID CHARACTERISTICS
OF THE EXAMINED PATIENTS

Параметр	Тобщ., нмоль/л	Тсв., нмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л	Е2, пг/мл	ЛГ, мМЕ/мл
Рост, см	-0,129*	-0,051	0,141*	0,006	-0,178*
МТ, кг	-0,395*	-0,186*	0,093	0,023	-0,156*
ИМТ, кг/м ²	-0,403*	-0,196*	0,025	0,027	-0,063
ОТ, см	-0,454*	-0,268*	0,011	0,036	-0,074
ОБ, см	-0,362*	-0,234*	0,045	0,033	-0,153*
ОТ/ОБ, у. е.	-0,353*	-0,177*	-0,066	-0,001	0,050
ОХ, ммоль/л	-0,025	0,042	0,143*	-0,159*	0,074
ЛПВП, ммоль/л	0,115	0,165	0,057	-0,098	0,002
ЛПНП, ммоль/л	0,018	0,056	0,099	-0,199*	0,082
ТГ, ммоль/л	-0,286*	-0,040	0,076	-0,004	-0,050
Глюкоза, ммоль/л	-0,104	-0,057	-0,024	0,082	0,067
ГЛЖ	-0,041	-0,069	-0,076	-0,041	0,024
ФП	0,006	-0,071	-0,056	-0,010	-0,024
ДЛП	-0,060	-0,082	0,011	0,084	-0,054
ИБС	0,039	-0,139*	-0,179*	0,001	0,025
ХСН	-0,053	-0,234*	-0,123*	0,007	-0,019
ХБП	-0,132*	-0,101	0,014	-0,091	-0,029
ОНМК	0,058	0,006	0,012	0,137*	-0,002
НУО	-0,108	-0,119*	-0,066	0,047	0,030

Примечание. В таблице представлены величины коэффициентов корреляции Спирмена; * – статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи.

онные связи с измеренными антропометрическими параметрами (МТ, ОТ, ОБ) и их производными (ИМТ и ОТ/ОБ), Тобщ. также имел обратные статистически значимые корреляционные связи с метаболическими параметрами (ТГ) и коморбидной отягощённостью по ХБП, а Тсв. – с отягощённостью по ИБС, ХСН и НУО. В свою очередь уровни ДГЭА-С имели статистически значимые обратные корреляционные связи с коморбидностью по ИБС и ХСН и прямые – с метаболическими показателями (ОХ). Уровни Е2 имели статистически значимые обратные корреляционные связи с показателями липидного обмена (ОХ, ЛПНП) и прямые – с ОНМК. В отношении ЛГ выявлены обратные статистически значимые корреляционные связи только с антропометрическими показателями (рост, МТ, ОБ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволяет акцентировать внимание на некоторых особенностях выборки

обследованных пациентов с ГБ. Так, частота встречаемости ожирения более чем в два раза превышала эпидемиологические показатели по г. Новосибирску в соответствующей половозрастной группе [16], при этом около 70 % пациентов имели абдоминальный тип распределения жира. Эти сведения согласуются с современным представлением о важной роли именно абдоминального ожирения в патогенезе ГБ [17].

Наиболее часто у пациентов с ГБ встречались ДЛП, ХСН и ГЛЖ, реже ХБП, ИБС и НУО, редко ФП и ОНМК. Указанные закономерности хорошо соотносятся с литературными данными. Высокая частота встречаемости ДЛП характерна для пациентов с ГБ, неоднократно показана значимость нарушений липидного обмена, характерных для лиц с ожирением, в формировании эндотелиальной дисфункции, потенцирующей развитие артериальной гипертензии, и атеросклероза, со временем приводящего к развитию ХБП, ИБС и ОНМК [18, 19]. В свою очередь, ГЛЖ и ХСН, как и ФП, являются следствием ремоделирования миокарда на фоне длитель-

ного течения неконтролируемой артериальной гипертензии [20, 21, 22].

АнД был выявлен примерно у трети обследованных пациентов, что хорошо соотносится с ранее полученными результатами обследования практически здоровых мужчин соответствующего возраста в г. Новосибирске [23], а ГЭ отмечена у 1/2 обследованных пациентов, что превышает результаты других исследований [24, 25]. Можно предположить, что этот феномен обусловлен высокой частотой в выборке обследованных мужчин ожирения, о чем уже было сказано выше, при котором повышенное количество жировой ткани ассоциировано с большей конверсией тестостерона в эстрадиол ароматазой адипоцитов [26].

Все обследованные пациенты были разделены на две группы на основании отягощённости по ИБС и/или ОНМК, что позволило считать, что Г2 соответствует более тяжёлому течению ГБ. Действительно, в Г2 было отмечено увеличение частоты поражений сердца – ГЛЖ, ФП и ХСН IIa (табл. 1). Многочисленные исследования последних лет относят некомпенсированную артериальную гипертензию к факторам риска кардиальной патологии [20, 21, 22]. При этом в Г1 и Г2 отсутствовали различия в медианах ИМТ, ОТ/ОБ и других антропометрических характеристик. Следовательно, можно предполагать, что наличие ожирения способствует развитию ГБ, но на формирование её сердечно-сосудистых осложнений в большей степени влияют другие факторы. С этой точки зрения интересно отметить, что увеличение тяжести течения ГБ сопровождалось у пациентов из Г2 улучшением некоторых биохимических показателей, а именно, снижением уровней ОХ и ЛПНП (табл. 2). Улучшение показателей липидного спектра у мужчин с тяжёлой ГБ, с одной стороны, кажется парадоксальным, однако при детальном анализе оказалось, что пациенты с наличием ИБС и/или ОНМК в анамнезе принимали липидснижающую терапию в 87,7 % случаев, в то время как пациенты с изолированной ГБ – только в 72,4 % случаев ($p = 0,001$).

Анализ особенностей гормональных параметров андрогенного статуса у обследованных мужчин в зависимости от тяжести течения ГБ показал, что у мужчин в Г2 по сравнению с Г1, медиана уровня Тсв. была статистически значимо ниже. При этом у обследованных пациентов из Г2 отмечено также статистически значимое повышение уровня СССГ, который используется при расчёте уровня Тсв., и тенденция к повышению содержания Тобщ. (табл. 2). Полученные результаты в целом позволяют говорить, что у пациентов из Г2 относительно Г1 выраженность АнД, выявляемого по уровню Тсв., изменяется слабо. Однако результаты корреляционного анализа показали, что даже такое снижение уровня Тсв. ассоциировано с повышением частоты ИБС, ХСН и НУО (табл. 3). Согласно литературным данным, АнД может быть отнесён к факторам риска развития ИБС, ХСН и НУО, в то же время тяжесть ХСН и НУО, а также необходимость приёма некоторых лекарственных препаратов, могут приводить к андрогенной недостаточности у мужчин [27, 28, 29]. В обследованной выборке пациен-

тов частоты встречаемости ХСН с низкой фракцией выброса в Г2 были статистически значимо выше, чем в Г1 (3,7 % против 0 %; $p = 0,040$), а частоты встречаемости декомпенсации СД 2-го типа не отличались между выделенными группами (84,8 % против 81,3 %; $p = 0,751$). Частота приёма бета-адреноблокаторов и калийсберегающих диуретиков была достоверно выше в Г2 по сравнению с Г1 (75,9 % против 50,0 %, $p = 0,000$ и 11,1 % против 3,0, $p = 0,008$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение уровня СССГ, который синтезируется в гепатоцитах, может быть связано с изменением белоксинтезирующей функции печени при более выраженной лекарственной нагрузке у пациентов из Г2.

Андрогенный статус мужчин определяется не только уровнями Тобщ и Тсв, но также и ДГЭА-С, медиана содержания которого в сыворотке крови обследованных пациентов с ГБ из Г2 снизилась относительно мужчин из Г1 на 14,3 %. ДГЭА-С – это стероидный гормон надпочечников, являющийся предшественником биологически активных половых стероидов, включая тестостерон, в периферических тканях. Снижение его синтеза ассоциировано с развитием ожирения, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и другой патологии, связанной с возрастом, расстройствами липидного обмена, являющимися ключевым звеном не только ИБС, но цереброваскулярной болезни. Известно, что ДГЭА-С обладает вазодилатирующим, противовоспалительным, антитромботическим эффектами [30]; обсуждается его протекторная роль в отношении развития атеросклероза [31]. Последние годы активно проводятся исследования эффективности терапии препаратами ДГЭА-С с целью улучшения состава тела, а также течения и прогноза сердечно-сосудистой патологии, однако получаемые результаты неоднозначны [32, 33]. Следует отметить, что при развитии возрастного АнД снижение уровня ДГЭА-С в сыворотке крови выражено даже сильнее, чем уровнем Тобщ. и Тсв., однако, в отличие от полученных нами в настоящем исследовании результатов, возрастное снижение уровней андрогенов у практически здоровых мужчин, частично компенсируется повышением уровня ЛГ [23]. У мужчин с ГБ из Г2 повышения уровня ЛГ не было обнаружено, что позволяет предполагать нарушение гипоталамической регуляции функциональной активности периферических желез внутренней секреции (надпочечников и гонад). Полученные результаты указывают на актуальность дальнейшего изучения роли АнД и дефицита ДГЭА/ДГЭА-С в развитии возрастной патологии: сердечно-сосудистых заболеваний, рака, диабета, остеопороза, атеросклероза, депрессии, болезни Альцгеймера и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов мужского пола с тяжёлым течением ГБ выявлены особенности андрогенного статуса, а именно – снижение уровней Тсв. и, в большей степени, ДГЭА-С. Снижение Тсв. и ДГЭА-С ассоциировано с ранним про-

грессированием атеросклероза и риском развития ГБ-ассоциированных сердечно-сосудистых катастроф, что может утяжелять течение ГБ, в то же время сердечно-сосудистая коморбидность может способствовать снижению уровней андрогенов у мужчин, вплоть до развития Анд.

Финансирование

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания учреждения.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявили об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный её вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020; 16(3): 415-423. doi: 10.20996/1819-6446-2020-05-03
2. Денисова А.Р., Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Неконтролируемая артериальная гипертензия: основные причины, особенности патогенеза и подходы к лечению. *Системные гипертензии*. 2021; 18(1): 13-18. doi: 10.26442/2075082X.2021.1.200724
3. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14(3): 185-201. doi: 10.1038/nrneph.2017.189
4. Лебедева Н.Б., Гофман В.В. Взаимосвязь возрастного гипогонадизма с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 60-66. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-2-60-66
5. Zhang J, Li X, Cai Z, Li H, Yang B. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis. *Aging Male*. 2019; 23(5): 607-618. doi: 10.1080/13685538.2018.1557139
6. Тюзиков И.А. Дегидроэпиандростерон у мужчин: потенциальные физиологические эффекты с позиции доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16(20): 44-51. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-20-44-51
7. Park M, Kim S, Won Y. Relationship between testosterone deficiency and the cardiovascular risk factors, diabetes and hypertension. *J Mens Health*. 2020; 16(4): 97-109. doi: 10.31083/jomh.v16i4.328
8. Bianchi VE. Testosterone, myocardial function, and mortality. *Heart Fail Rev*. 2018; 23(5): 773-788. doi: 10.1007/s10741-018-9721-0
9. Попов П.С., Курникова И.А., Торшин В.И., Малютин Н.Н. Состояние липидного обмена у пациентов, получающих андрогензаместительную терапию. *Пермский медицинский журнал*. 2020; 37(5): 20-26. doi: 10.17816/pmj37520-26
10. Зеленина Т.А., Салухов В.В., Земляной А.Б., Чебыкина О.Е. Заместительная гормональная терапия тестостероном у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и нейропатией. *Фарматека*. 2021; 28(4): 55-61. doi: 10.18565/pharmateca.2021.4.55-60
11. Ghadimi R, Khalilipour A, Malekian N, Esmaili H, Hosseini SR, Bayani M. Serum testosterone and metabolic syndrome in old-aged males: preliminary findings of the AHAP cohort study. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2020; 27(3): 245-250. doi: 10.46389/rjd-2020-1036
12. Лебедева Н.Б., Гофман В.В. Современные представления о роли возрастного гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021; 93(1): 79-83. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200597
13. Bavishi A, Patel RB. Addressing comorbidities in heart failure: Hypertension, atrial fibrillation, and diabetes. *Heart Fail Clin*. 2020; 16(4): 441-456. doi: 10.1016/j.hfc.2020.06.005
14. Xu X, Wang L, Luo D, Zhang M, Chen S, Wang Y, et al. Effect of testosterone synthesis and conversion on serum testosterone levels in obese men. *Horm Metab Res*. 2018; 50(09): 661-670. doi: 10.1055/a-0658-7712
15. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Astrakhanseva EL. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health*. 2012; 4(12A): 1381-1389. doi: 10.4236/health.2012.412A200
16. Мустафина С.В., Малютин С.К., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Vobak M., Воевода М.И. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена по данным проспективного исследования в Сибири. *Ожирение и метаболизм*. 2015; 12(4): 24-28. doi: 10.14341/omet2015424-28
17. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. *Curr Opin Cardiol*. 2020; 35(4): 389-396. doi: 10.1097/HCO.0000000000000749
18. Ke C, Zhu X, Zhang Y, Shen Y. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics*. 2018; 14(9): 117. doi: 10.1007/s11306-018-1408-y
19. Lee JS, Chang PY, Zhang Y, Kizer JR, Best LG, Howard BV. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the strong heart study. *Diabetes care*. 2017; 40(4): 529-537. doi: 10.2337/dc16-1958
20. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63(1): 10-21. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.009
21. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and heart failure. *Heart Fail Clin*. 2019; 15(4): 531-541. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.007
22. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GY. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension*. 2017; 70(5): 854-861. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08934
23. Selyatitskaya VG, Epanchintseva EA, Novikova EG, Shilina NI, Pinkhasov BB. Hormonal characteristics of androgen status in males of different age groups. *Advances in Gerontology*. 2020; 10(3): 210-214. doi: 10.1134/S2079057020030169
24. Salama N, Blgozah S. Serum estradiol levels in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Ther Adv Reprod Health*. 2020; 14: 2633494120928342. doi: 10.1177/2633494120928342
25. Van Hemelrijck M, Sollie S, Nelson WG, Yager JD, Kanarek NF, Dobs A, et al. Selenium and sex steroid hormones in a US nationally representative sample of men: A role for the link between selenium and estradiol in prostate carcinogenesis? *Cancer*

Epidemiol Biomarkers Prev. 2019; 28(3): 578-583. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0520

26. Bellastella G, Menafra D, Puliani G, Colao A, Savastano S. How much does obesity affect the male reproductive function? *Int J Obes Suppl.* 2019; 9(1): 50-64. doi: 10.1038/s41367-019-0008-2

27. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Камалов А.А., Мкртумяни А.М. и др. Проект клинических рекомендаций «синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм.* 2021; 18(4): 496-507. doi: 10.14341/omet12817

28. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(11): 311-374. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083

29. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020; 23(S2): 4-102. doi: 10.14341/DM202025

30. Manna P, Simoncini T, Caretto M, Genazzani AR. Dehydroepiandrosterone and cardiovascular disease. *Vitam Horm.* 2018; 108: 333-353. doi: 10.1016/bs.vh.2018.05.001

31. Yoshida S, Aihara KI, Azuma H, Uemoto R, Sumitomo-Ueda Y, Yagi S, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function. *Atherosclerosis.* 2010; 212(1): 310-315. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.011

32. Wang F, He Y, Santos HO, Sathian B, Price JC, Diao J. The effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on body composition and blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Steroids.* 2020; 163: 108710. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108710

33. Sahu P, Gidwani B, Dhongade HJ. Pharmacological activities of dehydroepiandrosterone: A review. *Steroids.* 2020; 153: 108507. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108507

REFERENCES

1. Balanova YA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Mukaneeva DK, Khudyakov MB, Drapkina OM. Economic burden of hypertension in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020; 16(3): 415-423. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2020-05-03

2. Denisova AR, Solntseva TD, Sivakova OA, Chazova IE. Uncontrolled arterial hypertension: Main causes, features of pathogenesis and approaches to treatment. *Systemic Hypertension.* 2021; 18(1): 13-18. (In Russ.). doi: 10.26442/2075082X.2021.1.200724

3. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(3): 185-201. doi: 10.1038/nrneph.2017.189

4. Lebedeva NB, Hoffman VV. Age-related hypogonadism and cardiovascular disease risk. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020; 5(2): 60-66. (In Russ.). doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-2-60-66

5. Zhang J, Li X, Cai Z, Li H, Yang B. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis. *Aging Male.* 2019; 23(5): 607-618. doi: 10.1080/13685538.2018.1557139

6. Tyuzikov IA. Dehydroepiandrosterone in men: a potential physiological effects from the standpoint of evidence-based

medicine. *Effective Pharmacotherapy.* 2020; 16(20): 44-51. (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-20-44-51

7. Park M, Kim S, Won Y. Relationship between testosterone deficiency and the cardiovascular risk factors, diabetes and hypertension. *J Mens Health.* 2020; 16(4): 97-109. doi: 10.31083/jomh.v16i4.328

8. Bianchi VE. Testosterone, myocardial function, and mortality. *Heart Fail Rev.* 2018; 23(5): 773-788. doi: 10.1007/s10741-018-9721-0

9. Popov PS, Kournikova IA, Torshin VI, Maljutina NN. State of lipid metabolism in patients receiving androgen replacement therapy. *Perm Medical Journal.* 2020; 37(5): 20-26. (In Russ.). doi: 10.17816/pmj37520-26

10. Zelenina TA, Salukhov VV, Zemlyanoy AB, Chebykina OE. Testosterone replacement therapy in men with type 2 diabetes mellitus and neuropathy. *Farmateka.* 2021; 28(4): 55-61. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2021.4.55-60

11. Ghadimi R, Khalilipour A, Malekian N, Esmaili H, Hosseini SR, Bayani M. Serum testosterone and metabolic syndrome in old-aged males: preliminary findings of the AHAP cohort study. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2020; 27(3): 245-250. doi: 10.46389/rjd-2020-1036

12. Lebedeva NB, Hoffman VV. Current understanding of the role of age-related hypogonadism in the development of cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020; 93(1): 79-83. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2021.01.200597

13. Bavishi A, Patel RB. Addressing comorbidities in heart failure: Hypertension, atrial fibrillation, and diabetes. *Heart Fail Clin.* 2020; 16(4): 441-456. doi: 10.1016/j.hfc.2020.06.005

14. Xu X, Wang L, Luo D, Zhang M, Chen S, Wang Y, et al. Effect of testosterone synthesis and conversion on serum testosterone levels in obese men. *Horm Metab Res.* 2018; 50(09): 661-670. doi: 10.1055/a-0658-7712

15. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Astrakhanseva EL. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health.* 2012; 4(12A): 1381-1389. doi: 10.4236/health.2012.412A200

16. Mustafina SV, Maljutina SK, Rymar OD, Shcherbakova LV, Bobak M, Voevoda MI. The epidemiology of obesity and the development of disorders of glucose metabolism according to a prospective study in Siberia. *Obesity and Metabolism.* 2015; 12(4): 24-28. (In Russ.). doi: 10.14341/omet2015424-28

17. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. *Curr Opin Cardiol.* 2020; 35(4): 389-396. doi: 10.1097/HCO.0000000000000749

18. Ke C, Zhu X, Zhang Y, Shen Y. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics.* 2018; 14(9): 117. doi: 10.1007/s11306-018-1408-y

19. Lee JS, Chang PY, Zhang Y, Kizer JR, Best LG, Howard BV. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the strong heart study. *Diabetes care.* 2017; 40(4): 529-537. doi: 10.2337/dc16-1958

20. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020; 63(1): 10-21. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.009

21. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and heart failure. *Heart Fail Clin.* 2019; 15(4): 531-541. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.007

22. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GY. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension.* 2017; 70(5): 854-861. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08934

23. Selyatitskaya VG, Epanchintseva EA, Novikova EG, Shilina NI, Pinkhasov BB. Hormonal characteristics of androgen status in males of different age groups. *Advances in Gerontology*. 2020; 10(3): 210-214. doi: 10.1134/S2079057020030169
24. Salama N, Blgozah S. Serum estradiol levels in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Ther Adv Reprod Health*. 2020; 14: 2633494120928342. doi: 10.1177/2633494120928342
25. Van Hemelrijck M, Solлие S, Nelson WG, Yager JD, Kanarek NF, Dobs A, et al. Selenium and sex steroid hormones in a US nationally representative sample of men: A role for the link between selenium and estradiol in prostate carcinogenesis? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019; 28(3): 578-583. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0520
26. Bellastella G, Menafrа D, Puliani G, Colao A, Savastano S. How much does obesity affect the male reproductive function? *Int J Obes Suppl*. 2019; 9(1): 50-64. doi: 10.1038/s41367-019-0008-2
27. Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrтumyan AM, et al. Draft of Russian clinical practice guidelines "Male hypogonadism". *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(4): 496-507. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12817
28. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 311-374. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
29. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Sukhareva OYu, Galstyan GR, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020; 23(25): 4-102. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12507
30. Mannella P, Simoncini T, Caretto M, Genazzani AR. Dehydroepiandrosterone and cardiovascular disease. *Vitam Horm*. 2018; 108: 333-353. doi: 10.1016/bs.vh.2018.05.001
31. Yoshida S, Aihara KI, Azuma H, Uemoto R, Sumitomo-Ueda Y, Yagi S, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function. *Atherosclerosis*. 2010; 212(1): 310-315. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.011
32. Wang F, He Y, Santos HO, Sathian B, Price JC, Diao J. The effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on body composition and blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Steroids*. 2020; 163: 108710. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108710
33. Sahu P, Gidwani B, Dhongade HJ. Pharmacological activities of dehydroepiandrosterone: A review. *Steroids*. 2020; 153: 108507. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108507

Сведения об авторах

Янковская Светлана Валерьевна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8486-3185>

Кузьминова Ольга Ивановна – старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: oikuzminova@frcftm.ru

Пинхасов Борис Борисович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: pin@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>

Лутов Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: yvl1308@mail.ru

Селятицкая Вера Георгиевна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: csem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

Information about the authors

Svetlana V. Yankovskaya – Postgraduate Student, Junior Research Officer, Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8486-3185>

Olga I. Kuzminova – Senior Research Officer, Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: oikuzminova@frcftm.ru

Boris B. Pinkhasov – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: pin@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>

Yurij V. Lutov – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: yvl1308@mail.ru

Vera G. Selyatitskaya – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Research Officer, Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: csem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

ПРЕРЕНАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ

Михайличенко М.И.¹,
Шаповалов К.Г.¹,
Мудров В.А.¹,
Михайличенко С.И.²,
Михайличенко А.В.³,
Ханина Ю.С.¹,
Михайличенко Ю.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (105229, г. Москва, Госпитальная площадь, 3, Россия)

³ ГУЗ «Краевая клиническая больница» (672038, г. Чита, ул. Коханского, 7, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Михайличенко Максим Игоревич,
e-mail: mimikhailichenko@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Важными звеньями патогенеза холодовой травмы являются повреждения сосудов и мощная системная альтерация. Зачастую длительность течения раневого процесса негативно отражается на функции большинства органов и систем, в том числе и почек. Почечная недостаточность у больных с отморожениями развивается в остром периоде холодового повреждения. На это указывают снижение количества мочи и повышение уровня креатинина у пострадавших с отморожениями. В связи с этим выявление и анализ динамики новых маркеров почечной дисфункции у пациентов с отморожениями является перспективным как с научной, так и практической точки зрения.

Цель исследования. Исследовать динамику изменений уровня сывороточного креатинина, NGAL и цистатина С у пациентов с местной холодовой травмой.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 60 пациентов с отморожениями III–IV степени дистальных сегментов конечностей. Исследование проведено в зависимости от объёма поражения и сроков с момента криоальтерации.

Результаты исследования. У пациентов с отморожениями III–IV степени в крови выявлено повышение уровня липокалина и сывороточного креатинина. Концентрация липокалина и сывороточного креатинина прямо пропорциональна объёму поражённых холодом тканей. Показатели липокалина и сывороточного креатинина снижаются в поздние сроки криоповреждения. Уровень цистатина С статистически значимо снижается во все периоды отморожений; концентрация последнего не зависит от тяжести криоповреждения.

Ключевые слова: местная холодовая травма, преренальное повреждение, цистатин С, липокалин, дисфункция эндотелия

Статья получена: 18.11.2021

Статья принята: 28.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Михайличенко С.И., Михайличенко А.В., Ханина Ю.С., Михайличенко Ю.В. Преренальное повреждение почек у пациентов с местной холодовой травмой. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 62-70. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.7

PRERENAL KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH LOCAL COLD INJURY

Mikhailichenko M.M. ¹,
Shapovalov K.G. ²,
Mudrov V.A. ¹,
Mikhaylichenko S.I. ²,
Mikhailichenko A.V. ³,
Hanina Yu.S. ¹,
Mikhailichenko Yu.V. ¹

¹ Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

² Main Military Clinical Hospital
named after N.N. Burdenko, Ministry
of Defense of the Russian Federation
(Gospitalnaya square 3, Moscow
105229, Russian Federation)

³ Regional Clinical Hospital
(Kokhanskogo str. 7, Chita 672038,
Russian Federation)

Corresponding author:
Maxim M. Mikhailichenko,
e-mail: mimikhailichenko@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Important links in the pathogenesis of cold alterations are vascular damage and powerful systemic alterations. The presence of premorbid pathology and the duration of the wound process negatively affects to the function of most organs and systems, including the kidneys. Renal insufficiency in patients with frostbite develops in the acute period of cold damage. This is indicated by a decrease in the amount of urine and an increase in creatinine levels in victims with frostbite. In this regard, the identification and analysis of the dynamics of new markers of renal dysfunction in patients with frostbite is promising both from a scientific and practical point of view.

The aim. To investigate the dynamics of changes in serum creatinine, NGAL and cystatin C levels in patients with local cold trauma.

Materials and methods. The study included 60 patients with frostbite of the III–IV degree of distal limb segments. The study was carried out depending on the volume of the lesion and the timing from the moment of cryoalteration.

The results of the study. In patients with grade III–IV frostbite, an increase in the level of lipocalin and serum creatinine was detected in the blood. The concentration of lipocalin and serum creatinine is directly proportional to the volume of cold-affected tissues. Indicators of lipocalin and serum creatinine decrease in the late stages of cryopreservation. The level of cystatin C significantly decreases during all periods of frostbite; the concentration of the latter does not depend on the severity of cryopreservation.

Key words: local cold injury, prerenal damage, cystatin C, lipocalin, endothelial dysfunction

Received: 18.11.2021
Accepted: 28.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Mikhailichenko M.M., Shapovalov K.G., Mudrov V.A., Mikhaylichenko S.I., Mikhailichenko A.V., Hanina Yu.S., Mikhailichenko Yu.V. Prerenal kidney damage in patients with local cold injury. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 62-70. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.7

ВВЕДЕНИЕ

Важными звеньями патогенеза холодовой травмы являются повреждение сосудов и мощная системная альтерация [1, 2]. Механическая закупорка почечных капилляров продуктами распада тканей, неизбежно поступающих в системный кровоток с момента согревания, и стрессорное состояние клеток отражаются в нарушении фильтрации и остром повреждении почек [3, 4, 5]. В настоящее время комплексное повышение в сыворотке крови указанных нефро-ассоциированных метаболитов трактуется как острое повреждение почек (ОПП) при условии отсутствия «почечного» анамнеза у наблюдаемых пациентов [6, 7]. Вероятно, имеет место острое повреждение почек и у пострадавших с отморожениями.

Следует указать, что острое почечное повреждение у больных с отморожениями развивается гораздо раньше [1, 2, 6–8]. На это указывают снижение количества мочи и повышение уровня креатинина в дореактивном периоде отморожений, описанные в многочисленных исследованиях [1, 3].

В настоящее время важными прогностическими маркерами почечной дисфункции считается повышение концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin), цистатина С (CysC, cystatin C) и сывороточного креатинина.

NGAL принадлежит к белкам семейства липокалинов. Липокалина – микробелки, характерная черта которых – способность специфически связывать малые гидрофобные молекулы. В зависимости от различных нормальных и патологических состояний NGAL экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, находящихся в состоянии стресса из-за инфекций, воспаления, а также при ишемии, при неопластической пролиферации и в тканях, подверженных инволюции (деградации). При стрессе NGAL особенно активно синтезируется клетками почечных канальцев, иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы, а также клетками эпителия респираторного и пищеварительного трактов. В зависимости от конкретной ситуации NGAL может быть донором железа, что при поражении почек оказывает ренально-протективное действие и стимулирует нефрон-индуцирующую активность, а также имеет проапоптозную активность [9, 10, 11].

Цистатин С – белок, который продуцируется всеми ядродержащими клетками человеческого организма. Он относится к семейству ингибиторов цистеиновых эндопептидаз, ответственных за сигнальные пути абиотического стресса, ремоделирование внеклеточного матрикса, апоптоз и естественную гибель клеток-протезаз [12, 13]. CysC блокирует активность этих ферментов и, как следствие, осуществляемое ими разрушение внеклеточного белкового матрикса [14–17].

Следовательно, холодовая травма, подробно изучаемая в контексте патофизиологии и патоморфологии местных изменений, оказывает и существенное пагубное системное влияние, отражающееся в нарушении работы большинства органов и систем. Мы решили более под-

робно углубиться в изучение дисфункции почечной ткани, так как работ по данной тематике в современной литературе нет, отсутствует и патогенетическая трактовка выявленных изменений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать динамику изменений уровня сывороточного креатинина, NGAL и цистатина С у пациентов с местной холодовой травмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин; средний возраст – 35 ± 7 лет), из них с отморожениями пальцев стоп – 20 (1-я группа); у 2-й группы пострадавших поражение распространялось до плюсневого сочленения ($n = 22$); 3-я группа – пациенты с отморожениями более проксимальных отделов нижней конечности, до уровня средней трети голени ($n = 18$). Группу сравнения составили относительно здоровые люди в возрасте от 27 до 40 лет ($n = 28$).

Критерии исключения: диагностированные окклюзирующие заболевания артерий, варикозное расширение вен нижних конечностей, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, сахарный диабет, воспалительные процессы различной локализации, полипатии различного генеза, а также преморбидная почечная патология.

В зависимости от объёма поражённых тканей исследование проведено на 5-е и 30-е сутки с момента травмы. Градация периода соответствует проведённому оперативному лечению: 5-е сутки представлены дооперационным периодом, у пострадавших присутствует массив некротизированных тканей, эндогенная интоксикация и прогрессирующая эндотелиальная дисфункция в очаге альтерации и перифокально; 30-е сутки – послеоперационный период, период купирования воспаления в очаге альтерации, период репарации и стабилизации процессов дисфункции эндотелия.

Измерение уровня креатинина периферической крови, показателя NGAL и CysC выполнялось при помощи мультиплексного анализа сыворотки набором реагентов фирмы Biomedical. Все пациенты находились на лечении в Краевом ожоговом центре на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы с местной холодовой травмой III–IV степени в период с 2018 по 2019 г.

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Статистический анализ

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Анализ нормальности распределе-

ния признаков, с учётом численности исследуемых групп менее 50 человек, проводился путём оценки критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Me [Q₁; Q₃]. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна – Уитни (U), для сравнения двух зависимых – критерий Уилкоксона (Z). Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Для сравнения четырёх независимых групп по одному количественному признаку использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий с учётом поправки Бонферрони ($p < 0,0125$) проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни. Учитывая распределение количественных признаков, отличное от нормального, для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS Statistics, version 25.0 (IBM Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Существует большое количество различных критериев острого повреждения почек, которые включают тяжё-

лые формы, требующие гемодиализа, а также относительно «умеренные» варианты, которые связаны с повышением креатинина сыворотки и снижением скорости клубочковой фильтрации. Большинство критериев острого повреждения почек основаны на увеличении концентраций креатинина крови, включая его повышение на $> 25\%$ или на $> 50\%$ над базисным уровнем, и/или на 50% снижении скорости клубочковой фильтрации.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание тот факт, что у пострадавших с отморожениями на фоне большого количества альтерированных холодом клеток и большого поступления в кровотоки тканевого фактора регистрируются выраженные отклонения в функционировании почечной ткани и в динамике нефро-ассоциированных метаболитов.

У всех пострадавших с местной холодовой травмой на 5-е сутки с момента травмы отмечался уровень креатинина, в 2,26 [1,98; 2,63] раза превышающий таковой в группе контроля ($p < 0,001$), значение показателя NGAL – более высокое в сравнении с группой контроля в 3,32 [2,63; 4,06] раза ($p < 0,001$). Значение CysC у пациентов на 5-е сутки криотравмы, между тем, было меньше такового в группе контроля в 2,40 [1,74; 2,48] раза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Уровень сывороточного креатинина на 30-е сутки криотравмы снижался в 1,23 [1,19; 1,28] раза в сравнении с уровнем на 5-е сутки с момента криотравмы ($p < 0,001$). При этом обращает на себя внимание тот факт, что уров-

ТАБЛИЦА 1
СРАВНЕНИЕ УРОВНЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПОСТРАДАВШИХ С МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ НА ПЯТЫЕ СУТКИ КРИОПОВРЕЖДЕНИЯ И У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Исследуемые параметры	Исследуемые пациенты		Тестовая статистика
	Группа сравнения (n = 28)	Пострадавшие с МХТ, 5-е сутки (n = 30)	
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	72,0 [63,0; 81,0]	163,0 [160,1; 165,6]	$U = 0,0; p < 0,001$
NGAL, нг/мл	701,0 [644,2; 824,0]	2327,5 [2167,9; 2617,9]	$U = 0,0; p < 0,001$
CysC, нг/мл	36,0 [32,5; 37,0]	15,0 [14,9; 18,7]	$U = 10,0; p < 0,001$

Примечание. МХТ – местная холодовая травма.

ТАБЛИЦА 2
СОДЕРЖАНИЕ УРОВНЯ РЕНАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОСТРАДАВШИХ С МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ

Исследуемые параметры	Исследуемые пациенты		Тестовая статистика
	Пострадавшие с МХТ, 5-е сутки (n = 30)	Пострадавшие с МХТ, 30-е сутки (n = 30)	
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	163,0 [160,1; 165,6]	132,0 [129,1; 134,5]	$Z = -5,6; p < 0,001$
NGAL, нг/мл	2327,5 [2167,9; 2617,9]	1860,5 [1860,5; 2179,6]	$Z = -1,3; p = 0,2$
CysC, нг/мл	15,0 [14,9; 18,7]	16,0 [15,6; 18,1]	$Z = -0,4; p = 0,7$

Примечание. МХТ – местная холодовая травма.

TABLE 1
COMPARISON OF THE LEVEL OF THE STUDIED PARAMETERS IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH LOCAL COLD INJURY ON THE FIFTH DAY OF CRYOINJURY AND IN PATIENTS OF THE COMPARISON GROUP

TABLE 2
THE CONTENT OF THE LEVEL OF REAL METABOLITES IN THE BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH FROSTBITE

ни показателей NGAL и CysC статистически значимо не изменялись ($p > 0,05$) (табл. 2).

В зависимости от объёма поражённых холодом тканей обнаружены следующие изменения: у пострадавших с наименьшей площадью поражения изменений со стороны уровня сывороточного креатинина не обнаружено, статистически выявленной разницы нет, показатель NGAL увеличился в 1,9 раза ($p_1 < 0,05$), уровень CysC снизился в 2,2 раза ($p_1 < 0,05$) (табл. 2). У пациентов с отморожениями более дистальных сегментов конечностей отмечено повышение уровня креатинина в 2 раза ($p_1 < 0,05$), увеличение показателя NGAL в 2,8 раза ($p_1 < 0,05$) и уменьшение значения CysC в 3,4 раза ($p_1 < 0,05$) (табл. 2). У больных с наибольшей тяжестью отморожений конечностей выявлено повышение уровня сывороточного креатинина в 2,7 раза ($p_1 < 0,05$), увеличение показателя NGAL в 3,3 раза ($p_1 < 0,05$) и уменьшение значения CysC в 2,1 раза ($p_1 < 0,05$) (табл. 3).

Уровень сывороточного креатинина в группе контроля был ниже в сравнении с 1-й группой в 2,18 [1,89; 2,59] раза, в сравнении со 2-й группой – в 2,19 [1,89; 2,67] раза, в сравнении с 3-й группой – в 2,26 [1,98; 2,63] раза ($U = 0,0; p < 0,001$), что свидетельствует о значимости сывороточного креатинина в качестве биомаркера криоповреждения. Уровень NGAL в группе контроля был ниже, чем в 1-й группе в 2,00 [1,63; 2,37] раза, в сравнении со 2-й группой – в 3,19 [2,05; 3,79] раза, в сравнении с 3-й группой – в 3,32 [2,63; 4,06] раза ($U = 0,0, p < 0,001$), что свидетельствует о значимости NGAL в качестве биомаркера криоповреждения. Также, следует сказать, что между объёмом поражённых тканей и уровнями креатинина и NGAL имеется высокая сила корреляционной связи ($\rho = 0,85; p < 0,001$). Уровень CysC в группе контроля был выше в сравнении с 1-й группой в 2,40 [1,86; 2,47] раза, в сравнении со 2-й группой – в 3,00 [2,01; 3,14] раза, в сравнении с 3-й группой – в 2,40 [1,74; 2,48] раза ($U \leq 6,6; p \leq 0,001$), что свидетельствует о значимости CysC в качестве биомаркера криоповреждения. Между тем, следует отметить, что, в отличие от сывороточного креатинина и NGAL, между уровнем CysC и объёмом

поражённых тканей имеется статистически незначимая умеренная сила корреляционной связи ($\rho = 0,31; p = 0,08$), что не позволяет использовать CysC в качестве прогностического критерия объёма криоповреждения нижних конечностей.

Выявлено резкое повышение уровня липокалина в исследуемых группах. Сравнительно недавно доказано, что NGAL связывается с коллагеназой IV подтипа, а именно матриксной металлопротеиназой-9, которая относится к суперсемейству протеолитических пептидов, разрушающих клеточную мембрану. Ранее мы обнаружили у пациентов с отморожениями резко повышенный уровень коллагеназ во все периоды криоповреждения. Высказано предположение о существенной роли MMP-9 и MMP-2 в неблагоприятном, затяжном и извращённом течении раневого процесса у пострадавших [8]. Также известно, что неблагоприятный восстановительный период встречается у большинства пациентов [18, 19].

Вероятно, высокий уровень NGAL указывает на то, что этот протеин принимает участие в процессе апоптоза и повышении стабилизации повреждённых клеток. Установлено, что связанный домен NGAL-MMP-9 контактирует с катионами железа и восстанавливает повреждённый эпителий [20–22], стабилизируя течение неблагоприятного восстановительного периода у пострадавших [23, 24]. Возможно, липокалин выступает в роли стабилизатора эндотелиальной дисфункции путём связывания свободных молекул коллагеназ и ремоделирования гладкой мускулатуры сосудистой стенки, которая, как известно, находится в состоянии постоянного и стойкого гипертонуса [25]. В ходе проведения морфологических исследований ампутированных конечностей у пострадавших с отморожениями мы не обнаружили выраженных атеросклеротических изменений интимы [26]. Ранее этой феномен объясняли асоциальным образом жизни пациентов и хронической алкогольной интоксикацией. Возможно, этот факт имеет другое объяснение.

Также необходимо указать, что недавно установлена и доказана молекулярная основа цитопротектив-

ТАБЛИЦА 3
СОДЕРЖАНИЕ РЕНАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПОСТРАДАВШИХ С МЕСТНОЙ
ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЁМА
ПОРАЖЁННЫХ ТКАНЕЙ

TABLE 3
THE CONTENT OF PHENOLIC METABOLITES IN THE BLOOD
SERUM IN PATIENTS WITH FROSTBITE, DEPENDING
ON THE VOLUME OF AFFECTED TISSUES

Исследуемые параметры	Исследуемые группы				Тестовая статистика, df = 3
	Группа сравнения (n = 28)	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 30)	
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	72,0 [63,0; 81,0]	157,0 [153,4; 163,1]	157,5 [153,1; 168,1]	163,0 [160,1; 165,6]	$H = 5,6;$ $p < 0,001$
NGAL, нг/мл	701,0 [644,2; 824,0]	1402,0 [1345,2; 1526,5]	2235,0 [1686,7; 2442,9]	2327,5 [2167,9; 2617,9]	$H = 27,2;$ $p < 0,001$
CysC, нг/мл	36,0 [32,5; 37,0]	15,0 [15,0; 17,5]	12,0 [11,8; 16,2]	15,0 [14,9; 18,7]	$H = 25,9;$ $p < 0,001$

ного действия NGAL [27, 28, 29]. А именно, промоторная составляющая, ответственная за экспрессию гена NGAL, имеет домен контакта с переменными факторами, регулирующими транскрипцию, один из которых – NF-κB. А фактор NF-κB, доказано, активируется в нефронах сразу после перенесённого повреждения и стимулирует транскрипцию гена NGAL и повышение его синтеза, что играет важнейшую роль в стабилизации клеточных структур и их дальнейшей дифференцировке и пролиферации.

Выявлена роль липокаина и при формировании инфекционных очагов и септических состояниях. Известно, что у большинства пациентов с отморожениями послеоперационный период и период восстановления протекает с нагноением послеоперационных ран [27, 28]. Формируется стойкий и длительно санируемый очаг инфекции, нередко провоцирующий сепсис. Установлено, что липокалин синтезируется не только в почках, но и в печени и слизистой оболочке ЖКТ в условиях стресса [24, 28]. Так называемый «неренальный» домен липокалина получил название «плазменный». Его роль в реализации бактериостатических функций ещё не доказана, но чётко озвучено, что «ренальный» липокалин синтезируется нефронами и после контакта эндотелиальных клеток «плазменным» доменом. Не исключено, что у наших пациентов мы косвенно обнаружили именно «плазменный» домен NGAL, который пытается стабилизировать тяжёлую дисфункцию эндотелия и нарастающую клеточную альтерацию.

Обнаружено снижение уровня цистатина С в исследуемые периоды отморожений. При этом выявлено статистически значимое повышение уровня сывороточного креатинина у пострадавших, причём концентрация последнего прямо пропорциональна объёму поражённых холодом тканей. Логично предположить и повышение CysC, поскольку его концентрация напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации. По данным современной литературы креатинин и CysC являются прямыми маркерами почечной недостаточности и повышаются всегда содружественно у пациентов с нарушением фильтрации, что свойственно и для пострадавших от действия холода [11, 13, 17].

Вероятно, стабильно низкий уровень цистатина С у пациентов с отморожениями связан ингибированием последним сериновых эндопептидаз, катализирующих процессы протеолиза белков на составляющие аминокислоты [29]. При их чрезмерной активации, которая, вероятно, формируется в ходе холодовой альтерации, приводит к образованию пептидов средней молекулярной массы и провоцирует развитие патологических состояний. В данном случае возможен и неконтролируемый цитолиз в очаге альтерации и, как следствие, к тяжёлому и извращённому течению периода восстановления [22]. В настоящее время пептидазы и их ингибиторы – активно изучаемая тема [20, 23, 24]. Авторы пришли к общему мнению, что чрезмерная активность сериновых пептидаз приводит ко многим хроническим заболеваниям: врождённому отёку Квинке, бронхиальной астме, эпилепсии и синдрому Нетертона [23, 28].

Соответственно, пониженный уровень цистатина С является ещё одним звеном патогенеза, выявленной компенсаторной составляющей стабилизации тканей и дискоординированного течения раневого процесса при отморожениях.

Попытка комплексной интерпретации динамики показателей ренальных метаболитов при местной холодовой травме позволяет сделать вывод о системных изменениях действия холода даже на локальном уровне, влекущих за собой множество составляющих нерешённой проблемы патогенеза отморожений и, как следствие, несовершенство подходов к комплексной терапии.

ВЫВОДЫ

У пациентов с отморожениями III–IV степени в крови выявлено резкое повышение уровня липокалина и сывороточного креатинина в разные периоды криоповреждения. При этом концентрация липокалина и сывороточного креатинина прямо пропорциональна объёму поражённых холодом тканей. Показатели липокалина и сывороточного креатинина снижаются в поздние сроки криоповреждения, однако остаются статистически значимо выше контроля. Уровень цистатина С статистически значимо снижается во все периоды отморожений; концентрация последнего не зависит от тяжести криоповреждения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Фигурский С.А., Емельянов Р.С. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия в формировании гипертонуса периферической сосудистой стенки при местной холодовой травме. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4): 54-61. doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.54-61
2. Сумин С.А., Шаповалов К.Г. *Экстренные и неотложные состояния: учебное пособие для подготовки кадров высшей квалификации*. М.: Медицинское информационное агентство; 2019.
3. Алексеев А.А., Алексеев Р.З., Брегадзе А.А., Коннов В.А., Михайличенко А.В., Семенова С.В., и др. *Диагностика и лечение отморожений (клинические рекомендации)*. URL: <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozenij-2017.pdf> [дата доступа: 17.10.2021].
4. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(2): 88-102. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
5. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 3: 3-8.
6. *Медицинская энциклопедия*. URL: <https://znai.ru/art/400244900.php> [дата доступа: 02.05.2018].

7. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 36(5): 312-318.
8. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Груздева О.С. Значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе местной холодовой травмы. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 2(70): 72-76. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.22
9. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодовой травмы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019; 18(2-70): 4-11. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11
10. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(12): 3728-3735. doi: 10.1681/ASN.2005040384
11. Grubb A, Björk J, Lindström V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C based formula without anthropometrics variables estimates glomerular filtration rate better than correlation clearance using the Cockcroft – Gault formula. *Scand J Clin Lab*. 2005; 65(2): 153-162. doi: 10.1080/00365510510013596
12. Loew M, Hoffmann MM, Koenig W, Brenner H, Rothembacher D. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for cardiovascular events. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(7): 1470-1474. doi: 10.1161/01.ATV.0000168416.74206.62
13. Macisaak RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimation glomerular filtration rate in diabetes: A comparison of cystatin-C and creatinine-based methods. *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1686-1689. doi: 10.1007/s00125-006-0275-7
14. Rule AD, Bregstraalh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimates by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006. 69(2): 399-405. doi: 10.1038/sj.ki.5000073
15. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: The health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(1): 254-261. doi: 10.1681/ASN.2005050545
16. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005; 65(2): 111-124. doi: 10.1080/00365510510013523
17. Lattanzio MR, Nelson PK. Acute kidney injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109(1): 13-19.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8(4): R204-R212. doi: 10.1186/cc2872
19. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(6): 1038-1048. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.033
20. Leng X, Ding T, Lin H, Wang Y, Hu L, Hu J, et al. Inhibition of lipocalin 2 impairs breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res*. 2009; 69(22): 8579-8584. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1934
21. Zhang XF, Zhang Y, Zhang XH, Zhou SM, Yang GG, Wang OC, et al. Clinical significance of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression in primary rectal cancer. *BMC Cancer*. 2009; 9: 134. doi: 10.1186/1471-2407-9-134
22. Tan BK, Adya R, Shan X, Syed F, Lewandowski KC, O'Hare JP, et al. Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin. Lipocalin-2 is upregulated by insulin via phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 129-131. doi: 10.2337/dc08-1236
23. Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, Hamaoka K. Serum and urinary NGAL levels in children with chronic renal diseases. *Pediatr Int*. 2010; 52(4): 563-568. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03067.x
24. Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Kozminski P, Mysliwiec M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dialyzed patients is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation. *Kidney Blood Press Res*. 2010; 32(6): 464-469. doi: 10.1159/000274048
25. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, Passo MH, Olson J, Singer NG, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(9): 2772-2781. doi: 10.1002/art.24751
26. Груздева О.С., Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г. Морфологические особенности изменения тканей при отморожениях конечностей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022; (1): 104-113. doi: 10.52485/19986173_2022_1_104
27. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(1): 79-82. doi: 10.1515/CCLM.2009.004
28. Yilmaz A, Sevetoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(12): 2387-2392. doi: 10.1007/s00467-009-1279-6
29. Wasilewska A, Zoch-Zwierzw, Taranta-Janusz K, Michaluk-Skutnik J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(5): 889-897. doi: 10.1007/s00467-009-1397-1

REFERENCES

- Mikhaylichenko MI, Shapovalov KG, Mudrov VA, Figurisky SA, Emelianov RS. Pathogenetic significance of endothelial dysfunction in formation of vascular wall hypertonia in local cold trauma. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2020; 64(4): 54-61. (In Russ.). doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.54-61
- Sumin SA, Shapovalov KG. *Emergency and urgent conditions: A textbook for the training of highly qualified personnel*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2019. (In Russ.).
- Alekseev AA, Alekseev RZ, Bregadze AA, Konnov VA, Mikhailichenko AV, Semenova SV, et al. *Diagnosis and treatment of frostbite (clinical recommendations)*. URL: <http://combustiol.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozhenij-2017.pdf> [date of access: 17.10.2021]. (In Russ.).
- Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (review). *Arterial Hypertension*. 2017; 23(2): 88-102. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

5. Karyakina EV, Belova SV. Medium-weight molecules as an integral indicator of metabolic disorders (literature review). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2004; 3: 3-8. (In Russ.).
6. *Medical Encyclopedia*. URL: <https://znai.ru/art/400244900.php> [date of access: 02.05.2018]. (In Russ.).
7. Potapnev MP. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 36(5): 312-318. (In Russ.).
8. Mikhaylichenko MI, Shapovalov KG, Mudrov VA, Gruzdeva OS. The significance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the pathogenesis of local cold injury. *Yakut Medical Journal*. 2020; 2(70): 72-76. (In Russ.). doi: 10.25789/YMJ.2020.70.22
9. Mikhailichenko MI, Shapovalov KG. Microcirculatory disorders in the pathogenesis of local cold trauma. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2019; 18(2-70): 4-11. (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11
10. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(12): 3728-3735. doi: 10.1681/ASN.2005040384
11. Grubb A, Björk J, Lindström V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C based formula without anthropometrics variables estimates glomerular filtration rate better than correlation clearance using the Cockcroft – Gault formula. *Scand J Clin Lab*. 2005; 65(2): 153-162. doi: 10.1080/00365510510013596
12. Loew M, Hoffmann MM, Koenig W, Brenner H, Rothenbacher D. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for cardiovascular events. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(7): 1470-1474. doi: 10.1161/01.ATV.0000168416.74206.62
13. Macisaak RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimation glomerular filtration rate in diabetes: A comparison of cystatin-C and creatinine-based methods. *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1686-1689. doi: 10.1007/s00125-006-0275-7
14. Rule AD, Bregstraalh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimates by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006. 69(2): 399-405. doi: 10.1038/sj.ki.5000073
15. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tykavsky FA, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: The health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(1): 254-261. doi: 10.1681/ASN.2005050545
16. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005; 65(2): 111-124. doi: 10.1080/00365510510013523
17. Lattanzio MR, Nelson PK. Acute kidney injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109(1): 13-19.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8(4): R204-R212. doi: 10.1186/cc2872
19. Aboasif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(6): 1038-1048. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.033
20. Leng X, Ding T, Lin H, Wang Y, Hu L, Hu J, et al. Inhibition of lipocalin 2 impairs breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res*. 2009; 69(22): 8579-8584. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1934
21. Zhang XF, Zhang Y, Zhang XH, Zhou SM, Yang GG, Wang OC, et al. Clinical significance of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression in primary rectal cancer. *BMC Cancer*. 2009; 9: 134. doi: 10.1186/1471-2407-9-134
22. Tan BK, Adya R, Shan X, Syed F, Lewandowski KC, O'Hare JP, et al. Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin. Lipocalin-2 is upregulated by insulin via phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 129-131. doi: 10.2337/dc08-1236
23. Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, Hamaoka K. Serum and urinary NGAL levels in children with chronic renal diseases. *Pediatr Int*. 2010; 52(4): 563-568. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03067.x
24. Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Kozminski P, Mysliwiec M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dialyzed patients is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation. *Kidney Blood Press Res*. 2010; 32(6): 464-469. doi: 10.1159/000274048
25. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, Passo MH, Olson J, Singer NG, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(9): 2772-2781. doi: 10.1002/art.24751
26. Gruzdeva OS, Mikhailichenko MI, Shapovalov KG. Morphological features of tissue changes during limb frostbite. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2022; 1: 104-113. (In Russ.). doi: 10.52485/19986173_2022_1_104
27. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(1): 79-82. doi: 10.1515/CCLM.2009.004
28. Yilmaz A, Sevetoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(12): 2387-2392. doi: 10.1007/s00467-009-1279-6
29. Wasilewska A, Zoch-Zwierzw W, Taranta-Janusz K, Michaluk-Skutnik J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(5): 889-897. doi: 10.1007/s00467-009-1397-1

Сведения об авторах

Михайличенко Максим Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mimikhailichenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Мудров Виктор Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Михайличенко Сергей Игоревич – кардиохирург, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: sergeimikh777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1156-9211>

Михайличенко Анна Викторовна – врач-комбустиолог, заведующая Краевым центром термической травмы, ГУЗ «Краевая клиническая больница», e-mail: MikhailichenkoAV@yandex.ru

Ханина Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: assistenty@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0392-288X>

Михайличенко Юлия Валерьевна – ассистент кафедры общей и специализированной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mixaylichenko.yul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1599>

Information about the authors

Maxim M. Mikhailichenko – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate Level Surgery with the Course of Urology, Chita State Medical Academy, e-mail: mimikhailichenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Viktor A. Mudrov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Sergey I. Mikhaylichenko – Cardiac Surgeon, Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation, e-mail: sergeimikh777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1156-9211>

Anna V. Mikhailichenko – Combustionist, Head of the Regional Center for Thermal Injury, Regional Clinical Hospital of Chita, e-mail: MikhailichenkoAV@yandex.ru

Yuliya S. Hanina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate Level Surgery with the course of Urology, Chita State Medical Academy, e-mail: assistenty@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0392-288X>

Yulia V. Mikhailichenko – Teaching Assistant at the Department of General and Specialized Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: mixaylichenko.yul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1599>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РИГИДНЫХ СИСТЕМ ФИКСАЦИИ

РЕЗЮМЕ

Кривошеин А.Е.^{1,3},
Конев В.П.¹,
Колесов С.В.²,
Ерофеев С.А.^{1,3},
Московский С.Н.¹,
Бывальцев В.А.^{4,5,6}

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, Россия)

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России (127299, г. Москва, ул. Приорова, 10, Россия)

³ БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области» (644007, г. Омск, ул. Булатова, 105, Россия)

⁴ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» (664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10, Россия)

⁵ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

⁶ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Введение. По данным литературы, развитие синдрома смежного уровня через 10 лет после задней ригидной стабилизации отмечается у 6,7–80 % больных, из которых у 24 % возникает необходимость ревизионных операций.

Цель исследования. Провести комплексный анализ результатов хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника с использованием ригидных систем фиксации.

Материалы и методы. Проведено мультицентровое ретроспективное исследование результатов хирургического лечения 268 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника, которым было проведено моно- или бисегментарное декомпрессиивно-стабилизирующее вмешательство с выполнением методики TLIF (Transforaminal Lumbar Interbody Fusion) и открытой транспедикулярной ригидной фиксации. Исследование включало рентгенографию, магнитно-резонансную и компьютерную томографию (в двухэнергетическом режиме) межпозвонковых дисков и изолированной фасеточной дегенерации верхнего смежного уровня.

Результаты и обсуждение. Сочетание исходной дегенерации смежного позвоночно-двигательного сегмента в виде дегенерации диска III степени и выше по Pfirrtapp с пороговыми значениями плотности наружной хрящевой пластинки от $161,7 \pm 18,8$ до $164,8 \pm 14,2$ HU, плотности наружной фасетки – от $702,43 \pm 12,3$ до $713,65 \pm 13,6$ HU и плотности внутренней фасетки – от $580,5 \pm 11,6$ до $582,1 \pm 15,1$ HU, а также с признаками сегментарной нестабильности смежного сегмента можно рассматривать как факторы риска развития его дегенерации. При прогрессировании дегенерации верхнего межпозвонкового диска в сроки 12–60 месяцев после операции проводились ревизионные вмешательства.

Заключение. Проведение бисегментарной стабилизации с признаками исходной дегенерации в межпозвонковом диске и фасеточных суставах в верхнем сегменте доказало свою клинико-инструментальную эффективность в сроке 36 месяцев, позволяя снизить риски развития дегенеративного заболевания смежного диска.

Ключевые слова: дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника, ригидная фиксация, смежный сегмент, межпозвонковый диск, фасеточный сустав

Автор, ответственный за переписку:
Бывальцев Вадим Анатольевич,
e-mail: byval75vadim@yandex.ru

Статья получена: 10.11.2021

Статья принята: 31.05.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Кривошеин А.Е., Конев В.П., Колесов С.В., Ерофеев С.А., Московский С.Н., Бывальцев В.А. Комплексный анализ результатов хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника с использованием ригидных систем фиксации. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 71-82. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.8

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISEASES OF THE LUMBAR SPINE USING RIGID FIXATION SYSTEMS

Krivoschein A.E.^{1,3},
Konev V.P.¹,
Kolesov S.V.²,
Erofeev S.A.^{1,3},
Moskovskiy S.N.¹,
Byvaltsev V.A.^{4,5,6}

¹ Omsk State Medical University
(Lenina str. 12, Omsk 644099,
Russian Federation)

² National Medical Research Center
for Traumatology and Orthopedics
named after N.N. Priorov (Priorova str.
10, Moscow 127299,
Russian Federation)

³ Clinical Medical and Surgical Center
of the Ministry of Health of the Omsk
region (Bulatova str. 105, Omsk
644007, Russian Federation)

⁴ The Clinical Hospital "RZD-Medicine"
(Botkina str. 10, Irkutsk 664005,
Russian Federation)

⁵ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

⁶ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyniy 100, Irkutsk
664049, Russian Federation)

Corresponding author:

Vadim A. Byvaltsev,

e-mail: byval75vadim@yandex.ru

ABSTRACT

Introduction. According to the literature, the development of adjacent-level syndrome 10 years after posterior rigid stabilization is noted in 6.7–80 % of patients, of which 24 % require revision surgery.

The aim: to conduct a comprehensive analysis of the results of surgical treatment of patients with degenerative diseases of the lumbar spine using rigid fixation systems.

Materials and methods. A multicenter retrospective study of the results of surgical treatment of 268 patients with degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine, who underwent mono- or bisegmental decompression-stabilizing intervention with the implementation of the TLIF (Transforaminal Lumbar Interbody Fusion) technique and open transpedicular rigid fixation, was conducted. The study included radiography, MRI and CT (in 2-energy mode) of intervertebral discs and isolated facet degeneration of the upper adjacent level.

Results and discussion. The combination of the initial degeneration of the adjacent spinal motion segment in the form of disc degeneration of grade III and higher according to Pfirrmann with threshold values of the density of the outer cartilaginous plate from 161.7 ± 18.8 to 164.8 ± 14.2 HU, the density of the outer facet – from 702.43 ± 12.3 to 713.65 ± 13.6 HU and the density of the inner facet – from 580.5 ± 11.6 to 582.1 ± 15.1 HU, as well as with signs of segmental instability of the adjacent segment can be considered as risk factors for the development of its degeneration. With the progression of degeneration of the upper intervertebral disc, revision interventions were performed within 12–60 months after surgery.

Conclusion. Bisegmental stabilization with signs of initial degeneration in the intervertebral disc and facet joints in the upper segment has proven its clinical and instrumental effectiveness in the period of 36 months and reduces the risks of developing degenerative disease of the adjacent disc.

Key words: degenerative diseases of the lumbar spine, rigid fixation, adjacent segment, intervertebral disc, facet joint

For citation: Krivoschein A.E., Konev V.P., Kolesov S.V., Erofeev S.A., Moskovskiy S.N., Byvaltsev V.A. Comprehensive analysis of the results of surgical treatment of patients with degenerative diseases of the lumbar spine using rigid fixation systems. *Acta biomeica scientifica*. 2022; 7(4): 71-82. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.8

Received: 10.11.2021

Accepted: 31.05.2022

Published: 06.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства являются базовыми методами хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Они проводятся большинству пациентов и позволяют добиться купирования неврологической симптоматики и значительно улучшить качество жизни пациентов [1, 2]. Несмотря на положительные результаты, использование стабилизирующих систем фиксации поражённого позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) приводит к нарушению кинематики смежного сегмента, вызывая перегрузку его элементов и, как следствие, появление или усугубление дегенеративно-дистрофических процессов в нём [3, 4]. Развитие синдрома смежного уровня в настоящее время является самым нежелательным и частым осложнением после декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств, при этом процессы дегенерации затрагивают как межпозвоночный диск, так и фасеточные суставы с последующим развитием нестабильности в сегменте [5].

По данным литературы, развитие синдрома смежного уровня через 10 лет после задней ригидной стабилизации отмечается у 6,7–80 % больных, из которых у 24 % возникает необходимость ревизионных операций, при этом в подавляющем большинстве случаев затрагивается верхний смежный сегмент [6–9].

Одним из главных способов оценки функционального состояния прилежащего сегмента является детальная предоперационная оценка его инструментальных параметров [10]. Исходя из этого, современный предоперационный диагностический комплекс должен включать стандартную и функциональную рентгенографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) [11, 12]. МРТ-исследование на сегодняшний день является самым распространённым методом нейровизуализации как при планировании, так и при оценке состояния межпозвоночного диска (МПД) по классификации С.В. Pfirrmann [13] после хирургического лечения.

Исследования, проведённые J. Liang et al. [14] и K.Y. Na et al. [15], показали статистически значимое влияние выявленной предоперационной дегенерации смежного межпозвоночного диска III–IV степени по С.В. Pfirrmann на развитие дегенеративного заболевания смежного сегмента у всех пациентов, перенёвших задний спондилодез. Наличие указанной дегенерации МПД тесно коррелирует с развитием патологической подвижности в сегменте.

Оценка изолированной дегенерации фасеточных суставов (ФС) является эффективным методом прогнозирования развития нестабильности в смежных ПДС. А. Fujiwara et al. [16] доказали, что объём движения ФС увеличивается при начальных стадиях дегенерации МПД и уменьшается при выраженных дегенеративных изменениях. Широкое применение в последнее время получило использование показателей компьютерной томографии (КТ) [17] и двухэнергетической компьютерной то-

мографии (ДЭКТ) с целью оценки параметров ФС и качества костной ткани позвонков, которые имеют важное значение в биомеханике ПДС [18, 19]. Полученные нами ранее экспериментальные и клинические результаты свидетельствуют о выявленной тесной взаимосвязи между морфологическими и рентгенологическими изменениями в ФС при дегенеративных процессах в поясничном отделе позвоночника, а полученные параметры ДЭКТ изолированной фасеточной дегенерации также являются эффективным методом прогнозирования развития нестабильности в смежных ПДС [20].

Как правило, до и после хирургического лечения специалистами преимущественно оценивается зона оперативного вмешательства. При этом не учитываются состояние смежных сегментов, качество костной и хрящевой ткани, образующей позвонки и фасеточные суставы, которые являются факторами риска развития дегенеративного заболевания смежного сегмента и могут влиять на клиническую эффективность применения ригидных систем фиксации ПДС при дегенеративных заболеваниях позвоночника [21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести комплексный анализ результатов хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника с использованием ригидных систем фиксации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено мультицентровое ретроспективное исследование результатов хирургического лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника по единому утверждённому протоколу. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «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. Исследование одобрено Этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 7 от 12.12.2014). Операции были выполнены в период с января 2015 г. по январь 2020 г. на базах отделения травматологии № 2 (вертебрологии) БУЗОО «КМХЦ МЗОО» (Омск, Россия), отделения патологии позвоночника ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва, Россия) и в центре Нейрохирургии клинической больницы «РЖД-Медицина» (Иркутск, Россия).

В исследование включено 268 пациентов, которым было проведено моно- или бисегментарное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство по общепринятой хирургической методике с применением открытого срединного доступа с двухсторонним

скелетированием параспинальной мускулатуры, декомпрессией невралных структур, выполнением методики TLIF (Transforaminal Lumbar Interbody Fusion) и открытой транспедикулярной ригидной фиксации. Респонденты были разделены на две группы: группу 1 ($n = 129$), где выполнено моноsegmentарное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство, и группу 2 ($n = 134$), где выполнено бисegmentарное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство; показанием для превентивной дополнительной фиксации смежного сегмента была исходная дегенерация диска выше II степени по Pfirrmann в комбинации с исходной дегенерацией элементов ФС в виде увеличения оптической плотности.

Критериями включения в исследование были: одноуровневая и двухуровневая дегенерация дисков II–V степени по Pfirrmann, длительный рецидивирующий болевой синдром, наличие неврологического дефицита, признаки segmentарной нестабильности, неэффективность консервативной терапии в течение 3–4 месяцев.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие спондилолистеза, наличие травм и инфекционных поражений в анамнезе, ранее перенесённые оперативные вмешательства на поясничном отделе позвоночника, подтверждённый опухолевый процесс, сахарный диабет, наличие остеопороза (Т-критерий ниже $-2,5$ SD).

Исследования проводились во всех трёх центрах и основаны на оценке комплекса инструментальных параметров смежных сегментов, которые включали стандартную и функциональную рентгенографию поясничного отдела позвоночника, также оценивалось состояние верхних смежных МПД при помощи МРТ-исследования по классификации С.W. Pfirrmann; оценка состояния изолированной фасеточной дегенерации верхнего смежного уровня проводилась при помощи МСКТ в 2-энергетическом режиме (ДЭКТ) с определением количественных рентгено-морфометрических параметров ФС (оптическая плотность наружной и внутренней фасетки, области хрящевой пластинки) по Хаунсфилду (HU). Оценка комплекса инструментальных параметров проводилась до операции и через 6, 12, 36 и 60 месяцев после хирургического лечения. Данные результатов исследования оцифровывались и обрабатывались с помощью программного обеспечения DICOM Viewer. Измерения проводились двумя независимыми специалистами, которые не были осведомлены о характере проводимого исследования.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США), Statistica 12,0 (StatSoft Inc., США), Biostat. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2016. В случае отличного от нормального типа распределения использовались непараметрические критерии. Статистический анализ осуществляли при помощи независимого t-теста, парного t-теста и критерия χ^2 . Ста-

тистическое измерение связи (силы и направления) между признаками проводилось с помощью вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (r_s) с последующей оценкой диагностической значимости (бинарные логистические ряды, Z-тест). Расчёт объёма выборки проводился по формуле Лера для мощности 80 % и двухстороннего уровня статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведённого хирургического лечения оценивались в следующем количественном соотношении по срокам:

- через 6 месяцев после операции – у 268 пациентов (100 % от исходного количества);
- через 1 год после операции – у 249 пациентов (93 %);
- через 3 года после операции – у 246 пациентов (92 %);
- через 5 лет после операции – у 201 пациента (75 %).

На этапе предоперационного планирования оценивали степень дегенерации диска вышележащего ПДС по Pfirrmann (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
СТЕПЕНЬ ДЕГЕНЕРАЦИИ ДИСКА ВЫШЕЛЕЖАЩЕГО УРОВНЯ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

TABLE 1
THE DEGREE OF DEGENERATION OF THE DISC OF THE OVERLYING LEVEL IN THE COMPARISON GROUPS

Группа	Степень дегенерации диска по Pfirrmann				
	I	II	III	IV	V
Группа 1 ($n = 129$)	54	52	23	0	0
Группа 2 ($n = 134$)	15	21	98	0	0

В группах сравнения при оценке степени дегенерации смежного уровня было установлено, что в группе 1 в 54 случаях дегенерация смежного уровня соответствовала I степени по Pfirrmann, в 52 случаях – II степени. В группе 2 дегенерация МПД смежного уровня была выявлена в 134 случаях, в подавляющем большинстве ($n = 98$) была III степени по Pfirrmann, что являлось основанием для дополнительной бисegmentарной фиксации (табл. 1). Таким образом, из общего числа пациентов ($n = 268$) в 45 % случаев ($n = 121$) была отмечена дегенерация верхнего смежного диска выше II степени по Pfirrmann.

После проведённого хирургического лечения по данным МРТ визуализировалось сохранение дегенеративных изменений верхнего смежного диска в обеих группах (рис. 1).

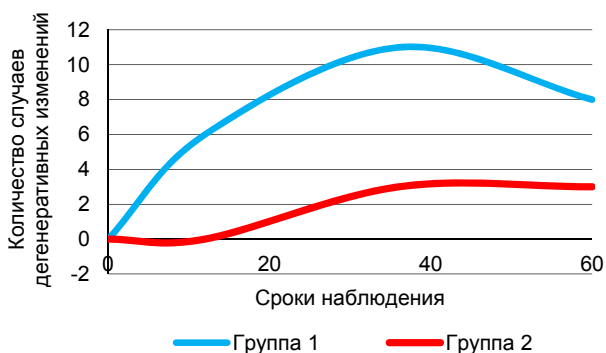


РИС. 1.
Динамика дегенерации верхнего смежного диска в группах сравнения в контрольные токи после хирургического лечения

FIG. 1.
Dynamics of degeneration of the upper adjacent disc in comparison groups in control currents after surgical treatment

Как видно из рисунка 1, в группе 1, где выполнено моносегментарное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство, дегенеративные изменения смежного диска сохранялись в 25 случаях, что значительно больше, чем в группе 2 (6 случаев) (табл. 2).

Помимо этого, при наблюдении за пациентами группы 1 в послеоперационном периоде в различные сроки от 12 до 60 месяцев в 19 случаях потребовались ревизионные вмешательства с продлением ригидной фиксации. Из них в 17 случаях предоперационная дегенерация верхнего смежного диска соответствовала III степени по Pfirrmann, в 8 случаях – II степени (табл. 2).

Во группе 2, с бисегментарной фиксацией, дегенерация смежного диска была отмечена у 6 пациентов на протяжении всего периода наблюдения. Ревизионное вмешательство с продлением ригидной фиксации было выполнено в 3 случаях в срок 60 месяцев, у этих пациентов предоперационная дегенерация верхнего смежного диска соответствовала II степени по Pfirrmann (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2
ДИНАМИКА ДЕГЕНЕРАЦИИ ВЕРХНЕГО СМЕЖНОГО ДИСКА В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВО ПРОВЕДЁННЫХ РЕВИЗИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Сроки наблюдения	Группа сравнения			
	группа 1	p	группа 2	p
количество пациентов/ количество ревизионных вмешательств	количество пациентов/ количество ревизионных вмешательств			
6 месяцев	-/-*	-	-/-	-
12 месяцев	6/3	p = 0,04	-/-	-
36 месяцев	11/10	p = 0,085	3/0	p = 0,04**
60 месяцев	8/4	p = 0,062	3/3	p = 0,04**

Примечание. ** – p < 0,05.

При динамическом наблюдении за группами 1 и 2 мы отметили статистически значимые различия (p < 0,05), подтверждающие минимальный риск осложнений в виде дегенеративных изменений верхнего смежного диска в группе сравнения (группа 2), где выполнено бисегментарное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство.

При анализе степени фасеточной дегенерации по результатам ДЭКТ до операции в группах сравнения оптическая плотность элементов ФС в смежном ПДС не имела статистически значимой разницы (p > 0,05). Так, плотность хрящевой пластинки в группе 1 составляла 164,8 ± 14,2 HU, плотность наружной фасетки – 713,65 ± 13,6 HU, плотность внутренней фасетки – 582,1 ± 15,1 HU; в группе 2 плотность хрящевой пластинки составляла 161,7 ± 18,8 HU, плотность наружной фасетки – 702,43 ± 12,3 HU, плотность внутренней фасетки – 580,5 ± 11,6 HU (табл. 3).

Через 6 месяцев после оперативного лечения в группах 1 и 2 изменения показателей плотности ФС в смежном ПДС в сторону увеличения не имели статистически значимой разницы (p > 0,05): в группе 1 плотность хрящевой пластинки достигала 210,1 ± 16,8 HU (> 12,7 %), наружной фасетки – 1018,1 ± 45,8 HU (> 14,2 %) и внутренней фасетки – 868,1 ± 18,2 HU (> 14,9 %) (табл. 3); в группе 2 плотность хрящевой пластинки достигала 198,8 ± 12,4 HU (> 12,3 %), наружной фасетки – 957,9 ± 32,6 HU (> 13,6 %) и плотность внутренней фасетки – 759,5 ± 20,7 HU (> 13,1 %) (табл. 3). Также спустя 60 месяцев продолжалась динамика прогрессирования дегенеративных процессов в элементах ФС, о чём свидетельствуют показатели их оптической плотности: в группе 1 плотность хрящевой пластинки увеличивалась на 13,4 % от дооперационных показателей, плотность наружной фасетки – на 15,1 % и плотность внутренней фасетки возрастала на 15,6 %. В группе 2 наблюдали схожие изменения: плотность хрящевой пластинки увеличивалась на 13,3 % от дооперационных показателей, плотность наружной фасетки – на 15,1 %, и плотность внутренней фасетки возрастала на 14,6 %.

TABLE 2
DYNAMICS OF DEGENERATION OF THE UPPER ADJACENT DISC IN COMPARISON GROUPS AND THE NUMBER OF REVISION INTERVENTIONS PERFORMED

ТАБЛИЦА 3
 ПОКАЗАТЕЛИ ПЛОТНОСТИ ЭЛЕМЕНТОВ ФАСЕТОЧНОГО СУСТАВА ВЕРХНЕГО СМЕЖНОГО УРОВНЯ В ГРУППАХ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Плотность, HU	Сроки наблюдения									
	до операции		6 мес. после операции		12 мес. после операции		36 мес. после операции		60 мес. после операции	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
Хрящевая пластинка	164,8 ± 14,2	161,7 ± 18,8	210,1 ± 16,8	198,8 ± 12,4	212,7 ± 14,4	201,7 ± 9,7	214,1 ± 11,1	201,2 ± 16,9	221,2 ± 10,5	214,9 ± 9,4
Наружная фасетка	710,65 ± 13,6	702,43 ± 12,3	1018,1 ± 45,8	957,9 ± 32,6	1023,3 ± 22,3	965,8 ± 14,8	1028,7 ± 24,2	998,5 ± 16,8*	1035,3 ± 21,6	1003,5 ± 16,3
Внутренняя фасетка	582,1 ± 15,1	580,5 ± 11,6	868,1 ± 18,2	759,5 ± 20,7	872,7 ± 17,5	749,3 ± 11,4	882,2 ± 12,1	812,5 ± 11,8*	899,9 ± 9,2	850,4 ± 7,4

Примечание: * - $p < 0,05$.

Статистически значимая разница ($p < 0,05$) наблюдалась только в срок 36 месяцев после операции в группе 2, где выполнено бисегментарное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство. Полученные цифровые параметры оптической плотности элементов смежных ФС являются важным прогностическим признаком дегенеративных изменений в них, которые могут быть использованы при планировании ригидной стабилизации. Значения плотности наружной хрящевой пластинки от $161,7 \pm 18,8$ до $164,8 \pm 14,2$ HU, плотности наружной фасетки – от $702,43 \pm 12,3$ до $713,65 \pm 13,6$ HU и плотности внутренней фасетки – от $580,5 \pm 11,6$ до $582,1 \pm 15,1$ HU преимущественно в верхнем смежном сегменте, которые коррелируют с результатами морфологических исследований, являются пороговыми при комплексном

предоперационном планировании и оценки факторов риска развития синдрома смежного диска.

Клинический пример (рис. 2) демонстрирует результат хирургического лечения пациентки К. из группы 1, в котором при комплексном предоперационном обследовании не были учтены инструментальные параметры смежного МПД и ФС, что в итоге привело к прогрессированию и развитию дегенеративного заболевания смежного сегмента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение ригидных систем стабилизации в хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника имеет несомненные

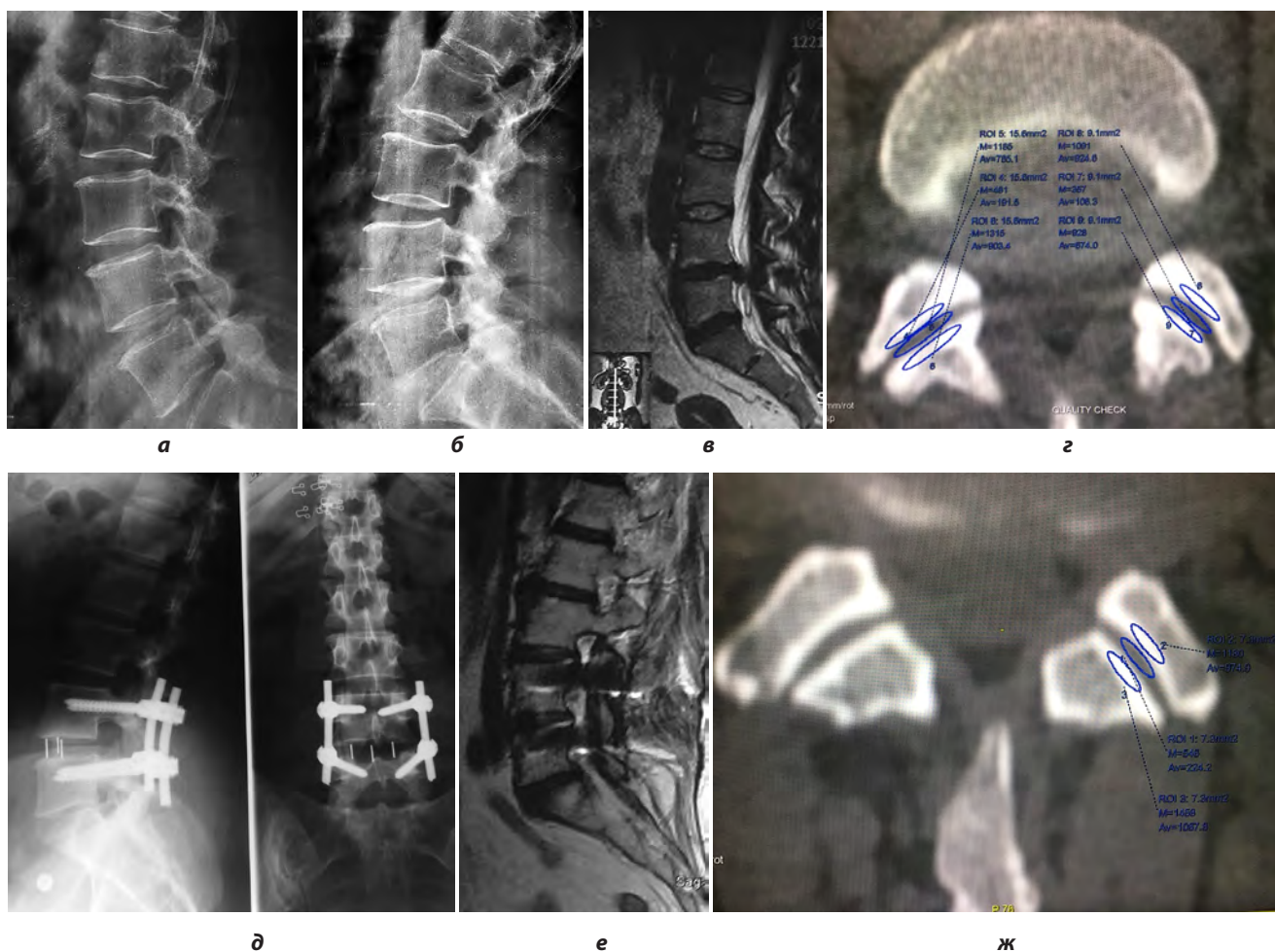


РИС. 2. Пациентка К., 47 лет: **а** – рентгенограмма до оперативного лечения, боковая проекция, сгибание, нестабильность в сегменте L_{IV}-L_V; **б** – рентгенограмма, боковая проекция, разгибание, нестабильность в сегменте L_{IV}-L_V; **в** – МРТ-снимок до оперативного лечения; **г** – КТ-снимок фасеточных суставов выше уровня поражения L_{III}-L_{IV} ПДС до операции; **д** – рентгенограммы в прямой и боковой проекции после оперативного лечения; **е** – МРТ-снимок через 12 месяцев после оперативного лечения; **ж** – КТ-снимок фасеточных суставов выше уровня поражения после оперативного лечения через 12 месяцев с признаками уплотнения элементов сустава L_{III}-L_{IV} ПДС

FIG. 2. Patient K., 47 years old: **a** – X-ray before surgical treatment, lateral projection, flexion, instability in the L_{IV}-L_V segment of the vertebrae; **б** – X-ray, lateral projection, extension, instability in the L_{IV}-L_V segment of the vertebrae; **в** – MRI before surgical treatment; **г** – CT of the facet joints above the level of L_{III}-L_{IV} lesion before surgery; **д** – X-ray in direct and lateral projection after surgical treatment; **е** – MRI 12 months after surgical treatment; **ж** – CT of the facet joints above the lesion level after surgical treatment after 12 months with signs of compaction of joint elements of L_{III}-L_{IV} spinal motion segment

положительные результаты лечения и кардинальное решение проблемы в зоне поражения, но не останавливает дегенеративные процессы в смежном сегменте. Ведущей причиной формирования дегенерации смежного сегмента после выполнения декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств с использованием ригидных систем является нарушение естественной биомеханики позвоночного столба, что влечёт за собой увеличение нагрузки на смежные ПДС [22].

В современной специализированной литературе имеется достаточное количество исследований, в которых изучены факторы риска дегенерации смежного сегмента после проведения декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств. Среди наиболее часто встречающихся рисков – исходная дегенерация смежного МПД и ФС, наличие признаков нестабильности сегмента, нарушение параметров позвоночно-тазового баланса [23, 24].

Для объективизации клинических проявлений дегенеративных процессов в ФС и МПД используются инвазивный метод пункционной диагностической дискографии с введением в МПД физиологического раствора или рентген-контрастного препарата; также одним из эффективных методов дифференциальной диагностики болевого синдрома является проведение блокад ФС оперируемого и смежного уровней [25].

Из инструментальных методов нейровизуализации широкое распространение получила магнитно-резонансная томография, позволяющая наиболее точно изучить состояние всех структур позвоночного столба [26–28]. Так, J. Anandjiwala et al. [29] в своём исследовании выявили высокую корреляцию признаков дегенеративного заболевания смежного сегмента (ДЗСС) у пациентов с исходной дегенерацией смежных МПД III–IV степени по Pfirrmann. A.M. Wu et al. [30] установлено, что исходная дегенерация ФС является фактором риска развития синдрома смежного диска. Существующая классификация A. Fujiwara et al. степени дегенерации фасеточных суставов коррелируется со стадиями дегенерации суставов по классификации OARSI [31], но полностью не отображает весь характер патоморфологических изменений и архитектоники в структуре ФС. Полученные нами ранее результаты свидетельствуют о выявленной тесной взаимосвязи между морфологическими и рентгенологическими изменениями в ФС на основе инструментальной методики ДЭКТ, которая получила широкое распространение в последнее время [19, 32].

Отсутствие единых стандартов предоперационной оценки смежного сегмента затрудняет сравнение результатов различных исследований, поэтому хирургические подходы продолжают быть поводом для дебатов [33]. На наш взгляд, важным аспектом в хирургической профилактике ДЗСС является определение показаний для фиксации смежного уровня. Так, одним из главных способов оценки функционального состояния прилежащего сегмента является детальная и комплексная предоперационная оценка параметров ФС и МПД [10], что даёт возможность прогнозировать отдалённые клинические результаты и своевременно принимать профилактические меры на дооперационном этапе.

Результаты проведённого исследования показали, что сочетание исходной дегенерации смежного ПДС в виде дегенерации диска III степени и выше по Pfirrmann с пороговыми значениями плотности наружной хрящевой пластинки от $161,7 \pm 18,8$ до $164,8 \pm 14,2$ HU, плотности наружной фасетки – от $702,43 \pm 12,3$ до $713,65 \pm 13,6$ HU и плотности внутренней фасетки – от $580,5 \pm 11,6$ до $582,1 \pm 15,1$ HU, а также с признаками сегментарной нестабильности смежного сегмента можно рассматривать как факторы риска развития ДСС и ДЗСС. В 4 клинических наблюдениях с ригидной фиксацией в обеих группах была выявлена исходная дегенерация МПД смежного уровня II степени по Pfirrmann. Через 60 месяцев после операции дегенерация верхних смежных сегментов прогрессировала и достигала III степени по Pfirrmann, параллельно отмечали прогрессирование процессов дегенерации элементов ФС в виде увеличения оптической плотности: наружной хрящевой пластинки – до $221,2 \pm 10,5$ HU, наружной фасетки – до $1035,3 \pm 21,6$ HU и внутренней фасетки – до $899,9 \pm 9,2$ HU, что привело к формированию ДЗСС и, как следствие, к проведению ревизионных вмешательств. Использование ригидных систем имеет несомненные статистически подтверждённые положительные результаты лечения, но не останавливает дегенеративные процессы в смежном сегменте, а в отдалённом периоде может стать причиной развития ДЗСС, в особенности в тех случаях, когда проведена неполная оценка параметров смежного ПДС. Для более качественной оценки влияния параметров МПД и ФС необходимо проведение не только комплексной оценки смежного ПДС, но и сагиттального баланса [34–36].

Ограничения исследования. Следует отметить, что описанное нами исследование имеет определённые ограничения. Во-первых, исследование имеет малую однородную выборку без процедуры рандомизации, что может выступать причиной систематической ошибки. Во-вторых, в наблюдении не учитывались параметры фасеточного угла смежного сегмента, аномалии тропизма ДС и параметры позвоночно-тазового баланса, влияющие на риск развития ДЗСС после выполнения оперативных вмешательств на поясничном отделе позвоночного столба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка исходной дегенерации смежного МПД и ФС, наличие признаков нестабильности являются базовыми факторами риска, наряду с известными, в выборе метода и уровней стабилизации ПДС. Проведение бисегментарной стабилизации с признаками исходной дегенерации в МПД и ФС в верхнем сегменте доказало свою клинико-инструментальную эффективность в сроке 36 месяцев, позволяя снизить риски развития ДЗСС. Использование комплексных предоперационных инструментальных методов диагностики, включающих МРТ, ДЭКТ и функциональную рентгенографию, являются необходимыми объективными методами выявления факторов ри-

ска развития ДЗСС, что позволяет не только спрогнозировать результаты лечения, но и объективно оценивать выраженность процессов дегенерации в структурах смежного ПДС в разные сроки после хирургического лечения.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Зеленков П.В., Оноприенко Р.А., Королишин В.А. и др. Современные методы лечения дегенеративных заболеваний межпозвоночного диска. Обзор литературы. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2016; 80(4): 102-108. doi: 10.17116/neiro2016804102-108
2. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Голобородько В.Ю., Шепелев В.В., Пестряков Ю.Я., Коновалов Н.А. Сравнение эффективности использования симультанных и этапных минимально-инвазивных дорсальных декомпрессио-стабилизирующих вмешательств у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2021; 85(1): 36-46. doi: 10.17116/neiro20218501136
3. Gomleksiz C, Sasani M, Oktenoglu T, Ozer AF. A short history of posterior dynamic stabilization. *Adv Orthop*. 2012; 2012: 629698. doi: 10.1155/2012/629698
4. Cheng J, Wang H, Zheng W, Li C, Wang J, Zhang Z, et al. Reoperation after lumbar disc surgery in two hundred and seven patients. *Int Orthop*. 2013; 37(8): 1511-1517. doi: 10.1007/s00264-013-1925-2
5. Масевнин С.В., Пташников Д.А., Михайлов Д.А., Смекаленков О.А., Заборовский Н.С., Лапаева О.А. и др. Роль основных факторов риска в раннем развитии синдрома смежного уровня у пациентов после спондилодеза поясничного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2016; 13(3): 60-67. doi: 10.14531/ss2016.3.60-67
6. Kuchta J, Sobottke R, Eysel P, Simons P. Two-year results of interspinous spacer (X-STOP) implantation of 175 patients with neurologic intermittent claudication due to lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J*. 2009; 18(6): 823-829. doi: 10.1007/s00586-009-0967-z
7. Lawrence BD, Wang J, Arnold PM, Hermsmeyer J, Norvell DC, Brodke DS. Predicting the risk of adjacent segment pathology after lumbar fusion: A systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012; 37(22): S123-S132. doi: 10.1097/BRS.0b013e31826d60d8
8. Szpalski M, Gunzburg R, Mayer M. Spine arthroplasty: A historical review. *Eur Spine J*. 2002; 11(2): S65-S84. doi: 10.1007/s00586-002-0474-y
9. Wang H, Ma L, Yang D, Wang T, Liu S, Yang S, et al. Incidence and risk factors of adjacent segment disease following posterior decompression and instrumented fusion for degenerative lumbar disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(5): 6032. doi: 10.1097/MD.00000000000006032
10. Belykh E, Kalinin AA, Martirosyan NL, Kerimbayev T, Theodore N, Preul MC, et al. Facet joint fixation and anterior, direct

lateral, and transforaminal lumbar interbody fusions for treatment of degenerative lumbar disc diseases: Retrospective cohort study of a new minimally invasive technique. *World Neurosurg*. 2018; 114: e959-e968. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.121

11. S en egas J. Mechanical supplementation by non-rigid fixation in degenerative intervertebral lumbar segments: The Wallis system. *Eur Spine J*. 2002; 11(2): S164-S169. doi: 10.1007/s00586-002-0423-9

12. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Кузьменко А.В., Шаповалов В.К., Муханов М.Л. Предоперационное планирование при хирургическом лечении больных с поясничным спинальным стенозом дегенеративной этиологии. *Инновационная медицина Кубани*. 2020; 17(1): 6-15. doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-6-15

13. Pfirrmann CW, Metzger A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26(17): 1873-1878. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011

14. Liang J, Dong Y, Zhao H. Risk factors for predicting symptomatic adjacent segment degeneration requiring surgery in patients after posterior lumbar fusion. *J Orthop Surg Res*. 2014; (9): 97. doi: 10.1186/s13018-014-0097-0

15. Ha KY, Son JM, Im JH, Oh IS. Risk factors for adjacent segment degeneration after surgical correction of degenerative lumbar scoliosis. *Indian J Orthop*. 2013; 47(4): 346-351. doi: 10.4103/0019-5413.114912

16. Fujiwara A, Lim TH, An HS, Tanaka N, Jeon CH, Andersson GB, et al. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25(23): 3036-3044. doi: 10.1097/00007632-200012010-00011

17. Byvaltsev VA, Kalinin AA, Shepelev VV, Pestryakov YY, Biryuchkov MY, Jubaeva BA, et al. The relationship of radiographic parameters and morphological changes at various stages of degeneration of the lumbar facet joints: Cadaver study. *Global Spine J*. 2022; 21925682221099471. doi: 10.1177/21925682221099471

18. Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, Paulson EK, Ho LM, Neville AM, et al. Dual-energy multidetector CT: How does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? *Radiographics*. 2010; 30(4): 1037-1055. doi: 10.1148/rg.304095175

19. Boll DT, Patil NA, Paulson EK, Merkle EM, Simmons WN, Pierre SA, et al. Renal stone assessment with dual-energy multidetector CT and advanced postprocessing techniques: Improved characterization of renal stone composition pilot study. *Radiology*. 2009; 250(3): 813-820. doi: 10.1148/radiol.2503080545

20. Кривошеин А.Е., Конев В.П., Колесов С.В., Московский С.Н., Игнатъев Ю.Т., Никитенко С.А. и др. Морфологические и рентгенологические параметры фасеточных суставов в зависимости от степени дегенерации межпозвоночных дисков. *Гений ортопедии*. 2020; 26(4): 565-570. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-4-565-570

21. Масевнин С.В., Пташников Д.А., Волков И.В., Коновалов Н.А. Влияние позвоночно-тазовых параметров на частоту развития нестабильности смежного сегмента при моносегментарной фиксации в поясничном отделе. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2019; 83(2): 80-84. doi: 10.17116/neiro20198302180

22. Byvaltsev VA, Kalinin AA, Giers MB, Shepelev VV, Pestryakov YY, Biryuchkov MY. Comparison of MRI visualization following

minimally invasive and open TLIF: A retrospective single-center study. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(5): 906. doi: 10.3390/diagnostics11050906

23. Ma Z, Huang S, Sun J, Li F, Sun J, Pi G. Risk factors for upper adjacent segment degeneration after multi-level posterior lumbar spinal fusion surgery. *J Orthop Surg Res*. 2019; 14(1): 89. doi: 10.1186/s13018-019-1126-9

24. Ramirez-Villaescusa J, López-Torres Hidalgo J, Martin-Benlloch A, Ruiz-Picazo D, Gomar-Sancho F. Risk factors related to adjacent segment degeneration: retrospective observational cohort study and survivorship analysis of adjacent unfused segments. *Br J Neurosurg*. 2019; 33(1): 17-24. doi: 10.1080/02688697.2018.1523365

25. Chan AK, Sharma V, Robinson LC, Mummaneni PV. Summary of guidelines for the treatment of lumbar spondylolisthesis. *Neurosurg Clin N Am*. 2019; 30(3): 353-364. doi: 10.1016/j.nec.2019.02.009

26. Cai X, Sun M, Huang Y, Liu ZX, Liu CJ, Du CF, et al. Biomechanical effect of L4-L5 intervertebral disc degeneration on the lower lumbar spine: A finite element study. *Orthop Surg*. 2020; 12(3): 917-930. doi: 10.1111/os.12703

27. Ghasemi AA. Adjacent segment degeneration after posterior lumbar fusion: An analysis of possible risk factors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016; (143): 15-18. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.02.004

28. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Калинин А.А., Белых Е.Г. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике дегенерации межпозвоноковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97(6): 357-364. doi: 10.20862/0042-4676-2016-97-6-357-364

29. Anandjiwala J, Seo JY, Ha KY, Oh IS, Shin DC. Adjacent segment degeneration after instrumented posterolateral lumbar fusion: A prospective cohort study with a minimum five-year follow-up. *Eur Spine J*. 2011; 20(11): 1951-1960. doi: 10.1007/s00586-011-1917-0

30. Wu AM, Zhou Y, Li QL, Wu XL, Jin YL, Luo P, et al. Interspinous spacer versus traditional decompressive surgery for lumbar spinal stenosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(5): 97142. doi: 10.1371/journal.pone.0097142

31. Продан О.А., Перепечай В.А., Колесниченко В.А., Баллан С.И., Чернышев А.Г. Осложнения хирургического лечения поясничного спинального стеноза. *Хирургия позвоночника*. 2009; (1): 31-37. doi: 10.14531/ss2009.1.31-37

32. Терновой С.К., Серова Н.С., Абрамов А.С., Терновой К.С. Методика функциональной мультиспиральной компьютерной томографии шейного отдела позвоночника. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2016; 6(4): 38-43. doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-38-43

33. Martin CR, Gruszczynski AT, Braunsfurth HA, Fallatah SM, O'Neil J, Wai EK. The surgical management of degenerative lumbar spondylolisthesis: A systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32(16): 179-178. doi: 10.1097/BRS.0b013e3180bc219e

34. Lee CS, Hwang CJ, Lee SW, Ahn YJ, Kim YT, Lee DH, et al. Risk factors for adjacent segment disease after lumbar fusion. *Eur Spine J*. 2009; 18(11): 1637-1643. doi: 10.1007/s00586-009-1060-3

35. Спиридонов А.В., Пестряков Ю.Я., Калинин А.А., Бывальцев В.А. Анализ влияния параметров позвоночно-тазового баланса на риск развития дегенерации и дегенеративного заболевания смежных сегментов после проведения поясничной

ригидной фиксации. *Инновационная медицина Кубани*. 2021; 3(23): 24-30. doi: 10.35401/2500-0268-2021-23-3-24-30

36. Котельников А.О., Рябых С.О., Бурцев А.В. Постуральные изменения позвоночно-тазового баланса у пациентов с синдромом тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2020; 26(2): 206-211. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-206-211

REFERENCES

1. Konovalov NA, Nazarenko AG, Asyutin DS, Zelenkov PV, Onoprienko RA, Korolishin VA, et al. Modern methods of treatment of degenerative diseases of the intervertebral disc. Literature review. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2016; 80(4): 102-108. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro2016804102-108

2. Byvaltsev VA, Kalinin AA, Goloborodko VYu, Shepelev VV, Pestryakov YuYa, Konovalov NA. Comparison of the effectiveness of simultaneous and staged minimally invasive dorsal decompression-stabilizing interventions in patients with degenerative diseases of the lumbar spine. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021; 85(1): 36-46. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro20218501136

3. Gomleksiz C, Sasani M, Oktenoglu T, Ozer AF. A short history of posterior dynamic stabilization. *Adv Orthop*. 2012; 2012: 629698. doi: 10.1155/2012/629698

4. Cheng J, Wang H, Zheng W, Li C, Wang J, Zhang Z, et al. Reoperation after lumbar disc surgery in two hundred and seven patients. *Int Orthop*. 2013; 37(8): 1511-1517. doi: 10.1007/s00264-013-1925-2

5. Masevnin SV, Ptashnikov DA, Mikhailov DA, Smekalenkov OA, Zaborovsky NS, Lapaeva OA, et al. The role of the main risk factors in the early development of adjacent-level syndrome in patients after lumbar spine fusion. *Spine surgery*. 2016; 13(3): 60-67. (In Russ.). doi: 10.14531/ss2016.3.60-67

6. Kuchta J, Sobottke R, Eysel P, Simons P. Two-year results of interspinous spacer (X-STOP) implantation of 175 patients with neurologic intermittent claudication due to lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J*. 2009; 18(6): 823-829. doi: 10.1007/s00586-009-0967-z

7. Lawrence BD, Wang J, Arnold PM, Hermsmeyer J, Norvell DC, Brodke DS. Predicting the risk of adjacent segment pathology after lumbar fusion: A systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012; 37(22): S123-S132. doi: 10.1097/BRS.0b013e31826d60d8

8. Szpalski M, Gunzburg R, Mayer M. Spine arthroplasty: A historical review. *Eur Spine J*. 2002; 11(2): S65-S84. doi: 10.1007/s00586-002-0474-y

9. Wang H, Ma L, Yang D, Wang T, Liu S, Yang S, et al. Incidence and risk factors of adjacent segment disease following posterior decompression and instrumented fusion for degenerative lumbar disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(5): 6032. doi: 10.1097/MD.0000000000006032

10. Belykh E, Kalinin AA, Martirosyan NL, Kerimbayev T, Theodore N, Preul MC, et al. Facet joint fixation and anterior, direct lateral, and transforaminal lumbar interbody fusions for treatment of degenerative lumbar disc diseases: Retrospective cohort study of a new minimally invasive technique. *World Neurosurg*. 2018; 114: e959-e968. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.121

11. S n gas J. Mechanical supplementation by non-rigid fixation in degenerative intervertebral lumbar segments: The Wallis

system. *Eur Spine J.* 2002; 11(2): S164–S169. doi: 10.1007/s00586-002-0423-9

12. Afaunov AA, Basankin IV, Kuzmenko AV, Shapovalov VK, Mukhanov ML. Preoperative planning in the surgical treatment of patients with lumbar spinal stenosis of degenerative etiology. *Innovative medicine of Kuban.* 2020; 17(1): 6-15. (In Russ.). doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-6-15

13. Pfirrmann CW, Metzendorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001; 26(17): 1873-1878. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011

14. Liang J, Dong Y, Zhao H. Risk factors for predicting symptomatic adjacent segment degeneration requiring surgery in patients after posterior lumbar fusion. *J Orthop Surg Res.* 2014; (9): 97. doi: 10.1186/s13018-014-0097-0

15. Ha KY, Son JM, Im JH, Oh IS. Risk factors for adjacent segment degeneration after surgical correction of degenerative lumbar scoliosis. *Indian J Orthop.* 2013; 47(4): 346-351. doi: 10.4103/0019-5413.114912

16. Fujiwara A, Lim TH, An HS, Tanaka N, Jeon CH, Andersson GB, et al. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000; 25(23): 3036-3044. doi: 10.1097/00007632-200012010-00011

17. Byvaltsev VA, Kalinin AA, Shepelev VV, Pestryakov YY, Biryuchkov MY, Jubaeva BA, et al. The relationship of radiographic parameters and morphological changes at various stages of degeneration of the lumbar facet joints: Cadaver study. *Global Spine J.* 2022; 21925682221099471. doi: 10.1177/21925682221099471

18. Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, Paulson EK, Ho LM, Neville AM, et al. Dual-energy multidetector CT: How does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? *Radiographics.* 2010; 30(4): 1037-1055. doi: 10.1148/rg.304095175

19. Boll DT, Patil NA, Paulson EK, Merkle EM, Simmons WN, Pierre SA, et al. Renal stone assessment with dual-energy multidetector CT and advanced postprocessing techniques: Improved characterization of renal stone composition pilot study. *Radiology.* 2009; 250(3): 813-820. doi: 10.1148/radiol.2503080545

20. Krivoshein AE, Konev VP, Kolesov SV, Moskovsky SN, Ignatiev YuT, Nikitenko SA, et al. Morphological and radiological parameters of facet joints depending on the degree of degeneration of intervertebral discs. *Genij Ortopedii.* 2020; 26(4): 565-570. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-4-565-570

21. Masevnin SV, Ptashnikov DA, Volkov IV, Konovalov NA. Influence of vertebral-pelvic parameters on the frequency of instability of the adjacent segment during monosegmental fixation in the lumbar region. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2019; 83(2): 80-84. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro20198302180

22. Byvaltsev VA, Kalinin AA, Giers MB, Shepelev VV, Pestryakov YY, Biryuchkov MY. Comparison of MRI visualization following minimally invasive and open TLIF: A retrospective single-center study. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(5): 906. doi: 10.3390/diagnostics11050906

23. Ma Z, Huang S, Sun J, Li F, Sun J, Pi G. Risk factors for upper adjacent segment degeneration after multi-level posterior lumbar spinal fusion surgery. *J Orthop Surg Res.* 2019; 14(1): 89. doi: 10.1186/s13018-019-1126-9

24. Ramirez-Villaescusa J, López-Torres Hidalgo J, Martin-Benlloch A, Ruiz-Picazo D, Gomar-Sancho F. Risk factors related to adjacent segment degeneration: retrospective observational cohort study and survivorship analysis of adjacent unfused segments. *Br J Neurosurg.* 2019; 33(1): 17-24. doi: 10.1080/02688697.2018.1523365

25. Chan AK, Sharma V, Robinson LC, Mummaneni PV. Summary of guidelines for the treatment of lumbar spondylolisthesis. *Neurosurg Clin N Am.* 2019; 30(3): 353-364. doi: 10.1016/j.nec.2019.02.009

26. Cai X, Sun M, Huang Y, Liu ZX, Liu CJ, Du CF, et al. Biomechanical effect of L4-L5 intervertebral disc degeneration on the lower lumbar spine: A finite element study. *Orthop Surg.* 2020; 12(3): 917-930. doi: 10.1111/os.12703

27. Ghasemi AA. Adjacent segment degeneration after posterior lumbar fusion: An analysis of possible risk factors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016; (143): 15-18. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.02.004

28. Byvaltsev VA, Stepanov IA, Kalinin AA, Belykh EG. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of degeneration of intervertebral discs of the lumbosacral spine. *Russian Journal of Radiology.* 2016; 97(6): 357-364. (In Russ.). doi: 10.20862/0042-4676-2016-97-6-357-364

29. Anandjiwala J, Seo JY, Ha KY, Oh IS, Shin DC. Adjacent segment degeneration after instrumented posterolateral lumbar fusion: A prospective cohort study with a minimum five-year follow-up. *Eur Spine J.* 2011; 20(11): 1951-1960. doi: 10.1007/s00586-011-1917-0

30. Wu AM, Zhou Y, Li QL, Wu XL, Jin YL, Luo P, et al. Interspinous spacer versus traditional decompressive surgery for lumbar spinal stenosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(5): 97142. doi: 10.1371/journal.pone.0097142

31. Prodan OA, Perepechai VA, Kolesnichenko VA, Balan SI, Chernyshev AG. Complications of surgical treatment of lumbar spinal stenosis. *Hirurgiia pozvonochnika (Spine Surgery).* 2009; 1: 31-37. (In Russ.). doi: 10.14531/ss2009.1.31-37

32. Ternovoy SK, Serova NS, Abramov AS, Ternovoy KS. Methods of functional multispinal computed tomography of the cervical spine. *Russian electronic journal of radiology.* 2016; 6(4): 38-43. (In Russ.). doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-38-43

33. Martin CR, Gruszczynski AT, Braunsfurth HA, Fallatah SM, O'Neil J, Wai EK. The surgical management of degenerative lumbar spondylolisthesis: A systematic review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007; 32(16): 179-178. doi: 10.1097/BRS.0b013e3180bc219e

34. Lee CS, Hwang CJ, Lee SW, Ahn YJ, Kim YT, Lee DH, et al. Risk factors for adjacent segment disease after lumbar fusion. *Eur Spine J.* 2009; 18(11): 1637-1643. doi: 10.1007/s00586-009-1060-3

35. Spiridonov AV, Pestryakov YuYa, Kalinin AA, Byvaltsev VA. Analysis of the influence of the parameters of the vertebral-pelvic balance on the risk of degeneration and degenerative disease of adjacent segments after lumbar rigid fixation. *Innovative medicine of Kuban.* 2021; (3): 24-30. (In Russ.). doi: 10.35401/2500-0268-2021-23-3-24-30

36. Kotelnikov AO, Ryabykh SO, Burtsev AV. Postural changes of the vertebral-pelvic balance in patients with Hip-Spine syndrome. *Genij Ortopedii.* 2020; 26(2): 206-211. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-206-211

Сведения об авторах

Кривошеин Артём Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный руководитель отделения травматологии № 2, БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области», e-mail: artem.vertebra@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1883-6784>

Конев Владимир Павлович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры судебной медицины и правоведения, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vpkonev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5549-6897>

Колесов Сергей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологии позвоночника № 7, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, e-mail: dr-kolesov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9657-8584>

Ерофеев Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-травматолог, БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области», e-mail: esa_rncvto@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4499-0598>

Московский Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины и правоведения, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Moscow-5@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8867-594X>

Бывальцев Вадим Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра нейрохирургии, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»; заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: byval75vadim@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Information about the authors

Artem E. Krivoshein – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Traumatology and Orthopedics, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia¹; Scientific Director of the Traumatology Department N 2, Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Omsk Region, e-mail: artem.vertebra@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1883-6784>

Vladimir P. Konev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Forensic Medicine, Omsk State Medical University, e-mail: vpkonev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5549-6897>

Sergey V. Kolesov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Spine Pathology No. 7, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, e-mail: dr-kolesov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9657-8584>

Sergey A. Erofeev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Traumatology and Orthopedics, Omsk State Medical University; Traumatologist, Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Omsk Region, e-mail: esa_rncvto@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4499-0598>

Sergey N. Moskovskiy – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Forensic Medicine, Omsk State Medical University, e-mail: Moscow-5@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8867-594X>

Vadim A. Byvaltsev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Neurosurgery Center, Clinical Hospital “RZD-Medicine”; Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; 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, e-mail: byval75vadim@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ АКУПУНКТУРОЙ ГЕМИКРАНИИ КОНТИНУА С ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ

Валуева И.В.^{1,2},
Киргизова О.Ю.²

¹ Иркутский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (664033, г. Иркутск,
ул. Лермонтова, 337, 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)

Автор, ответственный за переписку:
Валуева Ирина Викторовна,
e-mail: valirvict@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай успешного лечения гемикрании континуа с офтальмологическими симптомами с использованием акупунктуры.

Хроническая головная боль (ХГБ) является важной медицинской и социальной проблемой. Одним из главных аспектов является тот факт, что при ХГБ лечение заболевания исключительно медикаментозное. Около 63 % пациентов вынуждены длительное время принимать анальгетические и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), при этом в большинстве случаев наблюдаются признаки передозировки лекарственных средств, что дополнительно повышает риск развития осложнений и побочных эффектов.

Представленное клиническое наблюдение показало эффективность акупунктуры при гемикрании континуа с офтальмологическими симптомами у пациента 23 лет.

Пациент с 13 лет наблюдался и многократно проходил лечение с жалобами на постоянные головные боли слева, боли левого глаза и снижение зрения, сопровождающиеся тошнотой, головокружением, слабостью, утомляемостью, нарушением сна. В 2019 г., на фоне постоянного ежедневного приёма индометацина, в дозировке 9 таблеток (225 мг) и короткого курса глюкокортикостероидов (ГКС), достигнута положительная динамика со стороны левого глаза и относительная ремиссия со стороны болевого синдрома. При этом сохранялась хориоидальная ишемия с отёком сетчатки, периодически возникали головные боли. Акупунктуру проводили в течение 6 месяцев, 1–2 раза в 14–28 дней, в зависимости от состояния пациента, на фоне постепенного снижения дозы приёма индометацина. Достигнута полная ремиссия. В настоящее время пациент находится под наблюдением более 3 месяцев после окончания лечения и полной отмены препарата. Отмечается удовлетворительное состояние, жалоб нет.

Ключевые слова: гемикрания континуа, акупунктура, офтальмологические симптомы

Статья получена: 07.10.2021

Статья принята: 13.07.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Валуева И.В., Киргизова О.Ю. Клинический случай лечения акупунктурой гемикрании континуа с офтальмологическими симптомами. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 83-87. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.9

CLINICAL CASE OF ACUPUNCTURE TREATMENT OF HEMICRANIA CONTINUA WITH OPHTHALMIC SYMPTOMS

Valueva I.V.^{1,2},
Kirgizova O.Yu.²

¹ Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, 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)

Corresponding author:
Irina V. Valueva,
e-mail: valirvict@mail.ru

ABSTRACT

A clinical case of successful treatment of hemicrania continua with ophthalmic symptoms using acupuncture is presented.

Chronic headache (CH) is an important medical and social problem. The fact is that CH is treated mainly medication-based. About 63 % of patients have to take analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs for a long time, while in most cases there are signs of drug overdose, which increases the risk of complications and side effects.

The presented clinical case showed the acupuncture effectiveness in hemicrania continua with ophthalmic symptoms in a 23-year-old patient.

Since the age of 13, the patient has been observed and repeatedly treated with complaints of persistent headaches on the left, pain in the left eye and decreased vision, accompanied by nausea, dizziness, weakness, fatigue, sleep disturbance. In 2019, against the background of constant daily intake of indomethacin, at a dosage of 9 tablets (225 mg) and a short course of glucocorticosteroids, positive dynamics of the left eye side and relative remission on the part of the pain syndrome were achieved. At the same time, choroidal ischemia with retinal edema persisted, headaches periodically occurred. Acupuncture had been performed during 6 months, 1–2 times every 14–28 days, depending on the patient's condition, against the background of a gradual reduction in the dose of indomethacin. Complete remission has been achieved. After the end of treatment and complete withdrawal of the drug the patient has been under control for more than 3 months. The patient's condition is satisfactory, no complaints.

Key words: hemicrania continua, acupuncture, ophthalmic symptoms

Received: 07.10.2021
Accepted: 13.07.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Valueva I.V., Kirgizova O.Yu. Clinical case of acupuncture treatment of hemicrania continua with ophthalmic symptoms. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 83-87. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.9

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тенденция к хронизации головных болей (ГБ) является важной медицинской и социальной проблемой в связи с психологической дезадаптацией этой категории пациентов. Хронические ГБ значительно снижают качество жизни и трудоспособность пациентов [1].

В России распространённость головной боли среди обратившихся на приём в поликлинику составляет около 37 %. Наиболее инвалидизирующей является хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ), объединяющая различные типы головной боли, в том числе гемикранию континуа (*hemicrania continua*) [2, 3].

По международной классификации головных болей гемикрания континуа относится к группе первичных головных болей.

Важным аспектом при хронической головной боли является тот факт, что около 63 % пациентов вынуждены длительное время принимать анальгетические средства, при этом в большинстве случаев наблюдаются признаки передозировки лекарственных средств, что дополнительно повышает риск развития осложнений и побочных эффектов [2, 3].

Гемикрания континуа характеризуется ежедневной продолжительной болью в области глаза или виска. Боль без светлых промежутков постоянная, от лёгкой до средней интенсивности, как правило, ощущение дискомфорта в лице сохраняется постоянно. Только у небольшой части пациентов отмечаются безболевые промежутки. Боль всегда односторонняя и редко меняет сторону. Помимо постоянной боли, периодически возникают приступы её усиления. Частота приступов усиления боли варьирует от многократной в течение недели до единичных в течение месяцев. В период нарастания интенсивности головная боль усиливается до уровня средней или тяжёлой. Продолжительность более интенсивной головной боли очень индивидуальна – от нескольких часов до нескольких дней. Усиление боли могут провоцировать психоэмоциональный стресс, физическая нагрузка, холод, алкогольные напитки [4, 5].

В периоды усиления головной боли присоединяются симптомы вегетативной активации: ипсилатеральное инъектирование конъюнктивы, слезотечение, заложенность носа, ринорея, миоз, птоз, тошнота, рвота, повышенная чувствительность к свету и шуму. У некоторых пациентов с гемикранией континуа в период усиления боли возникают мигреноподобные ауры.

Несмотря на значительный прогресс на современном этапе развития неврологии, причины и патогенез этого класса первичных головных болей остаются до конца не изученными, лечебные подходы пока не обоснованы контролируруемыми клиническими исследованиями. Реальная распространённость заболевания неизвестна. Прогноз и возраст начала этого вида первичной головной боли тоже неизвестен [6, 7].

Гемикрания континуа, как правило, протекает без ремиссий, описаны редкие случаи с ремитирующим течением.

Основным диагностическим критерием гемикрании континуа является эффективность лечения индометацином. Все симптомы, как боль, так и ассоциированные симптомы, на фоне приёма индометацина обычно полностью прекращаются. В случае прекращения приёма индометацина головная боль возвращается в течение нескольких дней [8, 9].

Минимальная эффективная доза индометацина очень индивидуальна (25–300 мг в день). Лечение заболевания исключительно медикаментозное. Альтернативного лечения, которое можно было бы сравнить по эффективности с индометацином, по данным актуальных источников, не существует.

Постоянный приём индометацина повышает вероятность нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также других побочных эффектов препарата (головокружение, возбуждение, сонливость, усталость, бессонница, раздражительность, депрессия, тревожность, расстройство памяти, психотические реакции и др.). Медикаментозное лечение не всегда приводит к стойкому результату, такие пациенты нуждаются в проведении длительной комплексной реабилитации. При необходимости могут применяться немедикаментозные методы: физиотерапия, психотерапия, а также выявление и лечение коморбидных состояний [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать эффективность применения акупунктуры в комплексном лечении гемикрании континуа в сочетании с офтальмологическими симптомами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением на лечении находился молодой мужчина Р., 1998 года рождения.

В анамнезе: наблюдался с 13 лет (2011 г.) с клиническим диагнозом «мигрень с офтальмологической аурой, герпетический увеит». Проходил длительное лечение, без стойкой ремиссии. В 2017 г. (в возрасте 19 лет) после стресса обратился с обострением, поставлен диагноз «мигрень, невралгия тройничного нерва слева, увеит, макулярный отёк, отслойка нейрорепителлия левого глаза», назначено лечение. На фоне постоянной медикаментозной терапии индометацином отмечалась положительная динамика, но в 2019 г. появились жалобы на резкое падение зрения до светоощущения или пелены, боли за левым глазом, постоянные головные боли слева, сопровождающиеся тошнотой, головокружением, слабостью, утомляемостью, нарушением сна. Поставлен диагноз «гемикрания континуа, нейроувеит герпесвирусной этиологии левого глаза» (впоследствии вирусная этиология патологического процесса не была подтверждена). Доза индометацина была увеличена до 9 таблеток (225 мг), назначены глюкокортикостероиды коротким курсом, достигнута положительная динамика со сторо-

ны левого глаза и относительная ремиссия со стороны болевого синдрома – периодически возникали головные боли, при этом отмечалась постоянная слабость, нарушения сна и аппетита. Но в случаях длительного вазоспазма с последующей вазодилатацией, которые сопровождают мигреноподобные состояния, возможно развитие хориоидальной ишемии с последующим отёком сетчатки, что и наблюдалось у нашего пациента.

На фоне приёма индометацина, пациенту дополнительно назначено лечение методом рефлексотерапии. Лечение проводилось с помощью иглотерапии по индивидуальным акупунктурным рецептам. Акупунктурный рецепт на каждый сеанс составлялся с учётом карты пациента, составленной по году рождения, а также с учётом жалоб, диагностики по пульсу и языку пациента.

Китайская медицина определяет здоровье как баланс циркулирующей энергии в теле, а боль – как застой энергии. По пульсовой диагностике был определён дисбаланс энергии – недостаток энергии (слабость) одновременно в нескольких органах – почках, печени и сердце, застой в меридиане толстого кишечника. Учитывая взаимосвязь органов по системе «У-син», в первую очередь проводились «питание почки» и работа с застоем по меридиану толстого кишечника методом «тяни-толкай», а затем гармонизация по остальным органам и меридианам. После нормализации основных органов и меридианов несколько сеансов проведено для гармонизации «чудесных меридианов» (Чун май и Дай май). Кроме того, учитывая, что провоцирующим фактором последнего обострения было несколько стрессов, в первые 4 сеанса проводилось укалывание точек, которые определялись с помощью метода «высчитывания точки для воздействия по дате стресса» и также дисперсия «ветра – эмоций» из каналов почек, сердца и печени [10].

Сеансы иглотерапии проводились в течение 6 месяцев, 1–2 раза в 14–28 дней, в зависимости от состояния пациента, на фоне постепенного снижения дозы приёма индометацина. Через 5 месяцев после начала лечения пациент принимал 1 таблетку (25 мг) индометацина в день в течение 3 недель. В результате была достигнута полная ремиссия со стороны болевого синдрома, офтальмологическая симптоматика купирована полностью. В настоящее время пациент находится под наблюдением более 3 месяцев после окончания лечения и полной отмены препарата. Отмечается удовлетворительное состояние, жалоб нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Акупунктура (АП) является одним из методов немедикаментозного лечения, часто применяемым в терапии первичных ГБ. По данным литературы, эффективность терапии болевых синдромов различного генеза существенно возрастает при включении в схему лечения АП [11]. Однако, несмотря на её длительное и успешное применение в неврологии, практически отсутствуют работы, посвящённые применению АП у больных с гемикранией континуа.

В основе механизмов действия метода АП лежат рефлекторные реакции организма с включением глубинных, филогенетически и онтогенетически обусловленных механизмов взаиморегуляции нервной, эндокринной и иммунной систем. Действие АП в той или иной степени направлено прежде всего на стимуляцию саногенеза. Саногенез – динамический комплекс защитно-саморегуляторных приспособительных механизмов (физиологического или патофизиологического характера), возникающих при воздействии чрезвычайного раздражителя, развивающихся на протяжении всего процесса (от состояния предболезни до выздоровления) и направленных на восстановление нарушенной саморегуляции организма.

Сочетанные механизмы, одновременно корректирующие естественные ноцицептивные и иммунологические реакции, играют важнейшую роль в поликомпонентном интегральном стресс-модулирующем действии АП и являются основой эффективного её использования с лечебными и реабилитационными целями [4, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью лечения хронической ежедневной ГБ является поддержание высокого качества жизни у пациентов, снижение частоты, интенсивности приступов и полное избавление от боли.

Описанный клинический случай подтверждает высокую эффективность акупунктуры в лечение гемикрании континуа. Таким образом, рефлексотерапия может являться методом выбора немедикаментозной терапии гемикрании континуа.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадыков А.С., Белопасова А.В., Губанова М.В., Пряников И.В. Реабилитация пациентов с хроническими головными болями. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020; 2(1): 49-56. doi: 10.17816/rehab19283
2. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли*. 2010; 3-4(28-29): 12-18.
3. Амелин А.В., Богданова Ю.Н., Корешкина М.И., Проценко Е.В., Скоромец А.А., Тарасова С.В. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111(4): 69-71.
4. Наприенко М.В. Иглорефлексотерапия в восстановительном лечении больных с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения. *Мануальная терапия*. 2010; 3(39): 64-69.
5. Осипова В.В., Табеева Г.Р. *Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: практическое руководство*. М.: Медицинское информационное агентство; 2014.

6. Хорева М.А., Пархоменко Е.В. Персистирующая идиопатическая лицевая боль – мультидисциплинарная проблема. *Российский журнал боли*. 2017; 1(52): 32-33.

7. Cho SJ, Sohn JH, Bae JS, Chu MK. Fibromyalgia among patients with chronic migraine and chronic tension-type headache: A multicenter prospective cross-sectional study. *Headache*. 2017; 57(10): 1583-1592. doi: 10.1111/head.13191

8. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., Лебедева Е.Р., Азимова Ю.Э., Латышева Н.В., и др. Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени. *РМЖ*. 2017; 25(9): 556-562.

9. Спиринов Н.Н., Касаткин Д.С. Современные подходы к диагностике и лечению хронической ежедневной головной боли. *РМЖ*. 2015; 23(24): 1459-1462.

10. Ван Кервель П. Акупунктура. *Небесное лечение земных болезней*. СПб.; 2017.

11. Сафонов М.И., Наприенко М.В. Анализ эффективности рефлексотерапии в комплексном лечении хронической мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(5): 22-25. doi: 10.17116/jnevro20171175122-25

REFERENCES

1. Kadykov AS, Belopasova AV, Gubanova MV, Pryanikov IV. Rehabilitation of patients with chronic headaches. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2020; 2(1): 49-56. (In Russ.). doi: 10.17816/rehab19283

2. Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Cephalgia diagnostics and treatment in Russia: Physician questionnaire survey results. *Russian Journal of Pain*. 2010; 3-4(28-29): 12-18. (In Russ.).

3. Amelin AV, Bogdanova YuN, Koreshkina MI, Prot-senko EV, Skoromets AA, Tarasova SV. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011; 111(4): 69-71. (In Russ.).

4. Naprienko MV. Acupuncture in the restorative treatment of patients with chronic migraine and chronic tension headache. *The Manual Therapy Journal*. 2010; 3(39): 64-69. (In Russ.).

5. Osipova VV, Tabeeva GR. *Primary headaches: Diagnosis, clinic, therapy: practical guide*. Moscow: Medical Information Agency; 2014. (In Russ.).

6. Khoreva MA, Parkhomenko EV. Persistent idiopathic facial pain – a multidisciplinary problem. *Russian Journal of Pain*. 2017; 1(52): 32-33. (In Russ.).

7. Cho SJ, Sohn JH, Bae JS, Chu MK. Fibromyalgia among patients with chronic migraine and chronic tension-type headache: A multicenter prospective cross-sectional study. *Headache*. 2017; 57(10): 1583-1592. doi: 10.1111/head.13191

8. Osipova VV, Filatova EG, Artemenko AR, Lebedeva ER, Azimova JE, Latysheva NV, et al. Brief recommendations of Russian experts on diagnosis and treatment of migraine. *RMJ*. 2017; 25(9): 556-562. (In Russ.).

9. Spirin NN, Kasatkin DS. Modern approaches to the diagnosis and treatment of chronic daily headache. *RMJ*. 2015; 23(24): 1459-1462. (In Russ.).

10. Van Kervel P. *Acupuncture. Heavenly treatment of earthly diseases*. Saint Petersburg; 2017. (In Russ.).

11. Safonov MI, Naprienko MV. Analysis of the efficacy of reflexology in the complex treatment of chronic migraine. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117(5): 22-25. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20171175122-25

Сведения об авторах

Валуева Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, врач-рефлексотерапевт высшей категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; доцент кафедры рефлексотерапии и косметологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: valirvict@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8499-0042>

Киргизова Оксана Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой рефлексотерапии и косметологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru

Information about the authors

Irina V. Valueva – Cand. Sc. (Med.), Reflexologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Assistant 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, e-mail: valirvict@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8499-0042>

Oksana Yu. Kirgizova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Reflexotherapy and Cosmetology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация офтальмологии. Настоящее и будущее».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИНЕЙНОГО СТРОМАЛЬНОГО (ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО) КЕРАТИТА

Диреев А.О.^{1,2},
Черных В.В.¹

¹ Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10, Россия)

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» (630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Артем Олегович Диреев,
e-mail: dr.direev@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование исследования. Кератит, характеризующийся поверхностным воспалением, клеточной инфильтрацией и васкуляризацией стромы с минимальным вовлечением эпителия и эндотелия роговицы, является крайне редким специфическим состоянием, которое было выделено в качестве отдельной нозологии – линейного интерстициального кератита.

Цель. Демонстрация клинического случая линейного стромального кератита с применением современных методов исследования роговицы и анализ мировой литературы, посвящённой данной проблеме с точки зрения определения этиологии заболевания.

Материал и методы. Представлена демонстрация случая линейного кератита у молодого пациента с рецидивирующим течением заболевания.

Результаты. Представленный клинический случай подтверждает особенности течения и морфологии поражения линейного интерстициального кератита.

Заключение. Линейный интерстициальный кератит является редким клиническим явлением, и его этиология остаётся неопределённой. Перспективным методом изучения ЛИК является конфокальная микроскопия ввиду лучшей разрешающей способности. Когерентная томография переднего отрезка глаза мало информативна и не отражает истинной глубины патологического процесса. Зеркальная микроскопия эндотелиальных клеток подтверждает данные конфокальной микроскопии о панстромальном процессе. Роль вируса простого герпеса и бледной трепонемы в развитии ЛИК существующими стандартными методами лабораторного исследования не подтверждена.

Ключевые слова: линейный кератит, роговица, офтальмогерпес

Статья получена: 17.01.2022
Статья принята: 07.06.2022
Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Диреев А.О., Черных В.В. Клинический случай линейного стромального (интерстициального) кератита. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 88-94. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.10

A CLINICAL CASE OF LINEAR STROMAL (INTERSTITIAL) KERATITIS

Direev A.O.^{1,2},
Chernykh V.V.¹

¹ Novosibirsk Branch of S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State
Institution (Kolkhidskaya str.
10, Novosibirsk 630096, Russian
Federation)

² Research Institute of Internal
and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch
of Russian Academy of Sciences
(B. Bogatkova str. 175/1, Novosibirsk
630089, Russian Federation)

Corresponding author:
Artem O. Direev,
e-mail: dr.direev@gmail.com

ABSTRACT

Background. Keratitis, characterized by superficial inflammation, cellular infiltration and vascularization of the stroma with minimal involvement of the corneal epithelium and endothelium, is an extremely rare specific condition, that has been isolated, as a separate nosology – linear interstitial keratitis.

The aim. Clinical case demonstration of linear stromal keratitis, using modern methods of corneal examination and world literature analysis, devoted to this problem, from the point of view of determining disease etiology.

Materials and methods. Case demonstration of linear keratitis in a young patient with a recurrent course of the disease is presented.

Results. Presented clinical case confirms course features and lesion morphology of linear interstitial keratitis.

Conclusion. Linear interstitial keratitis is a rare clinical phenomenon, and its etiology remains uncertain. Confocal microscopy is a promising method of studying linear interstitial keratitis in view of best resolution. Coherent tomography of anterior segment of the eye, is uninformative and does not reflect true depth of the pathological process. Mirror microscopy of endothelial cells confirms confocal microscopy data of panstromic process. Herpes simplex virus and pale treponema roles in the development of linear interstitial keratitis has not been confirmed by existing standard laboratory methods.

Key words: linear keratitis, cornea, ophthalmic herpes

Received: 17.01.2022
Accepted: 07.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Direev A.O., Chernykh V.V. A clinical case of linear stromal (interstitial) keratitis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 88-94. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.10

ВВЕДЕНИЕ

Кератит, характеризующийся поверхностным воспалением, клеточной инфильтрацией и васкуляризацией стромы с минимальным вовлечением эпителия и эндотелия роговицы, является специфическим состоянием, которое было выделено в качестве отдельной нозологии – линейного интерстициального кератита [1]. Линейный ИК (ЛИК) является очень редким клиническим вариантом ИК, ранее описанный как поражение сифилитического происхождения. Однако более поздние публикации [2, 3] не нашли подтверждения роли сифилиса в ЛИК.

В литературе описаны менее 10 случаев ЛИК, но только в одном из них было проведено исследование с помощью новейших методов визуализации переднего сегмента, таких как ОКТ и конфокальная микроскопия [3]. Полученные данные были противоречивы: несмотря на поверхностное поражение роговицы по ОКТ, микроскопия указывала на тотальное поражение роговицы.

Цель нашего исследования заключается в предоставлении обновлённой информации по ЛИК с помощью современных методов обследования, в том числе ОКТ роговицы и эндотелиальной микроскопии.

Приводим клинический случай линейного стромального кератита у молодого пациента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациент 3., 19 лет, мужчина, обратился в офтальмологическое отделение с жалобами на появившуюся полосу на роговице, покраснение и умеренную болезненность правого глаза (рис. 1).

Пациент сообщил, что аналогичная ситуация наблюдалась 6 лет назад. По прошлому лечению лекарственные препараты назвать затруднился. Травмы глаза отрицал. Максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ) при обращении составила 0.5 правого глаза (ПГ) и 1.0 левого глаза (ЛГ). При биомикроскопии ПГ переднего отрезка отмечена слабая цилиарная болезненность, конъюнктивальная гиперемия, в нижней трети роговицы линейный стромальный инфильтрат, простирающийся через всю роговицу от лимба до лимба. Линейный инфильтрат окружал существовавший ранее линейный передний стромальный рубец, который проходил по одной и той же линии через роговицу. Опалесценции влаги передней камеры и фибрина отмечено не было. Глубже лежащие среды без патологии. При биомикроскопии ЛГ патологии не выявлено.

При оценке чувствительности роговицы установлено практически полное отсутствие реакции на раздражитель со стороны ПГ, при сохранении нормальной реакции со стороны ЛГ.

При исследовании глубже лежащих структур обоих глаз патологии не выявлено.

Внутриглазное давление (пневмотонометрия) составило 14 мм рт. ст. для ПГ и 16 мм рт. ст. для ЛГ.

Оптическая когерентная томограмма (ОКТ) переднего отрезка (Avanti RTvue, Optovue, США) показала ги-

перрефлективную линию в передней и средней порции стромы, при нормальной задней части стромы и эндотелиальном слое (рис. 2).

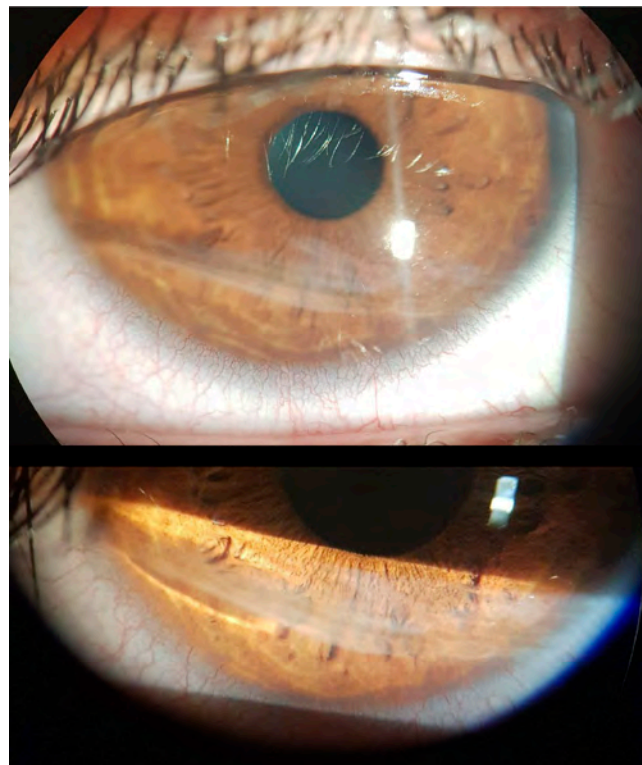


РИС. 1.

Изображение широкого инфильтрата, проходящего горизонтально от корнеосклерального лимба до корнеосклерального лимба

FIG. 1.

Slit lamp photograph of broad infiltrate spanning horizontally from corneoscleral limbus to corneoscleral limbus



РИС. 2.

ОКТ переднего отрезка: гиперрефлективная линия, ограниченная передней стромой, с нормальной задней стромой (горизонтальный разрез)

FIG. 2.

AS-OCT: a highly reflective line confined to the anterior stroma, with normal posterior stroma (horizontal cut)

При эндотелиальной микроскопии (SP-3000, Topkon, Япония) плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) ПГ составила 2366 (центр) против 2619 (центр) ЛГ (рис. 3).

Средняя площадь эндотелиальной клетки (СПЭК) на ПГ выше (423) в сравнении с ЛГ (382), что указывает на имеющийся полимегатизм и полиморфизм эндотелиальных клеток ПГ. Также обращает на себя внимание ча-

стотность гексагональных клеток (ЧГК) на обоих глазах: 61 – для правого, 60 – для левого глаза при нормальных показателях не ниже 70 [4].

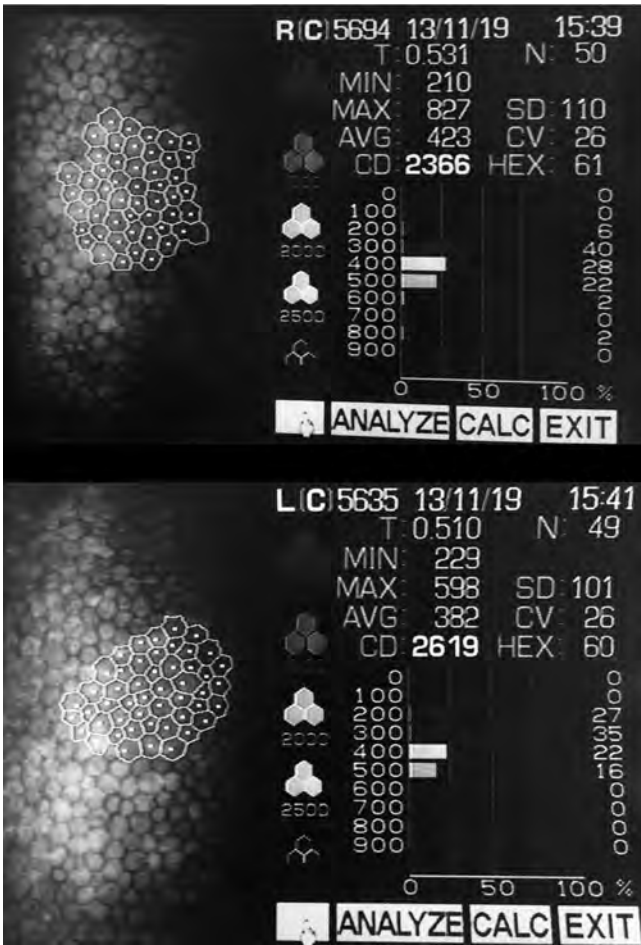


РИС. 3. Снимок роговичного эндотелия правого (с кератитом) и левого глаза – отмечаются меньшая плотность клеток (ПЭК), слабо выраженные полимегатизм и полиморфизм эндотелия справа. Низкая частотность гексагональных клеток (ЧГК) обоих глаз

FIG. 3. A picture of the corneal endothelium of the right (with keratitis) and left eye – there is a lower cell density, weakly expressed polymegatism and polymorphism of the corneal endothelium on the right. Low frequency of hexagonal cells in both eyes

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с очага поражения и слезы из конъюнктивальной полости были отрицательными в отношении вирусов простого герпеса тип 1.2. ПЦР слезы с парного глаза также была отрицательна. Посев на бактериальную флору показал отсутствие роста.

Иммуноферментный анализ на гепатит В и С, сифилис, ВИЧ – отрицательны. Проведённое TORCH-исследование крови не выявило IgM краснухи, токсоплазмоза, ЦМВ, ВПГ (показатели были ниже референсных значений). Выявлены IgG краснухи с авидностью 100 %, ЦМВ с авидностью 71 %. IgG ВПГ, токсоплазмоз не выявлены.

С учётом анамнеза, биомикроскопии, данных клинико-инструментальных исследований пациенту был поставлен диагноз – линейный стромальный кератит.

Проводилось лечение: инстилляции комбинированных препаратов (левофлоксацин + дексаметазон) 4 раза в сутки, субконъюнктивально дексаметазон 1 раз в сутки, нестероидные противовоспалительные препараты (непафенак) 2 раза в сутки, симптоматическая терапия: фенилэфрин + тропикамид 1 раз в сутки, дексапантенол 5%-й 3 раза в сутки. Спустя 7 дней лечения инфильтрат регрессировал, оставив после себя тонкую прозрачную линейную лейкому. МКОЗ ПГ составляла 1.0, исчезла инъекция глазного яблока и цилиарная болезненность.

Данный клинический случай демонстрирует характерную клиническую картину поражения роговицы при линейном стромальном кератите, возможности и ограничения применения инструментальной диагностики (ОКТ, эндотелиальной микроскопии) в оценке течения процесса и необходимость проведения комплексного обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Линейный стромальный кератит – очень редкое заболевание неизвестной этиологии. В литературе сообщается о менее чем 10 случаях. Данные по всем представленным в литературе случаям A. Petrovic et al. (2018) представили в виде таблицы [3]. Мы обобщили данные по своему случаю в виде обновлённой таблицы (табл. 1). Все пациенты с линейным кератитом, о которых сообщалось ранее, были молодыми людьми в возрасте 7–22 лет. Пациентов обычно беспокоит чувство инородного тела, красноты глаза, а также снижение зрения. Кератит всегда затрагивает только 1 глаз. Процесс лечения протекает, как правило, благоприятно на фоне применения кортикостероидных капель. Однако результат может варьировать от прозрачной роговицы или тонкой прозрачной лейкомы до перфорации роговицы. Рецидивы были достаточно частым явлением и всегда возникали на одном и том же глазу.

I. Schwab et al. (1982) [5] описали 7 характеристик, которые, по мнению авторов, присутствуют в случае стромального линейного кератита: 1 – первый эпизод произошёл в молодости; 2 – линейный кератит был односторонним, рецидивирующим и располагался в передней строме; 3 – на протяжении всего заболевания присутствовало только лёгкое эпителиальное или увеальное поражение; 4 – повреждения роговицы не мигрировали; 5 – линейное поражение простиралось от лимба до лимба; 6 – спонтанное заживление с образованием рубцов, минимальной васкуляризацией и иногда истончением роговицы; и 7 – у пациентов не было других системных заболеваний.

Этиология линейного стромального кератита чётко не определена. В ранних работах A. Fuchs (1926) [6] и M. Wright (1963) [7] пришли к выводу, что основной причиной линейного кератита является сифилис из-за положительной реакции Вассермана и молодого возраста пациентов. Однако у данных пациентов отсутствова-

ТАБЛИЦА 1
 A GENERALIZED TABLE OF CASES OF LINEAR INTERSTITIAL KERATITIS PRESENTED
 IN THE LITERATURE AND THEIR CHARACTERISTICS

ТАБЛИЦА 1
 ОБОБЩЁННАЯ ТАБЛИЦА ПРЕДСТАВЛЕННЫХ В ЛИТЕРАТУРЕ СЛУЧАЕВ
 ЛИНЕЙНОГО СТРОМАЛЬНОГО КЕРАТИТА И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

Авторы публикации	Дебют (лет)	Пол	Глаз	Повреждение эпителия	От лимба до лимба	Строма	Васкуляризация	Чувствительность роговицы	Передняя камера	Лечение	Результат лечения	Рецидив
Calvo C.M. et al.	22	ж	Л	нет	Да	передняя часть	Нет	лёгкое нарушение	ед. клетки	капли ГКС	стабилизация на 10-е сутки	2
Calvo C.M. et al.	17	м	П	нет	Нет	передняя и средняя	Глубокая	в норме	нет клеток	СКП	трансплантат	нет
Calvo C.M. et al.	21	м	Л	да	Нет	перфорация	Глубокая	в норме	НД	Ушивание перфорации	роговичный рубец	нет
Schwab I.R. et al.	14	м	П	да	Да	средняя	НД	лёгкое нарушение	НД	капли ГКС + антисептики	излечение на 8-е сутки	да, на 1 г.
Schwab I.R. et al.	14	м	П	нет	Да	НД	НД	в норме	НД	капли ГКС	излечение на 2-е сутки	да, на 2 нед.
Coop D.	8	ж	П	НД	Да	задняя часть	Да	НД	ед. клетки	капли ГКС	излечение	да, на 4 г.
Grabner G.	14	м	П	да	Да	передняя часть	НД	НД	ед. клетки	капли АБТ + мидриатики	излечение на 12-е сутки	нет
Grabner G.	14	ж	Л	да	Да	передняя часть	НД	НД	нет клеток	капли ГКС+ капли АБТ	излечение на 7-е сутки	нет
Grabner G.	21	ж	Л	нет	Да	передняя часть	НД	НД	нет клеток	капли АБТ	излечение на 20-е сутки	нет
Petrović A.	7	м	П	нет	Да	передняя часть	Нет	НД	ед. клетки	капли ГКС+ капли АБТ	стабилизация на 10-е сутки	6 эпизод
Диреев А.	13	м	П	нет	Да	передняя и средняя	Нет	нарушена	нет клеток	капли ГКС+ капли АБТ+ мидриатики	излечение на 7-е сутки	2 эпизод

Примечание. ГКС – глюкокортикостероиды; СКП – сквозная кератопластика; АБТ – антибактериальная терапия; НД – нет данных. Таблица перепечатана и переведена с работы А. Petrović et al. (2018) [3] и дополнена текущим клиническим случаем.

ли клинические проявления сифилиса, только установлена положительная серология. В последующих работах связь сифилиса и линейного кератита подтверждена не была [5]. В нашем клиническом случае пациент был обследован на сифилис, и результаты были отрицательны.

Ещё одна из предполагаемых причин – аутоиммунный процесс. В работе С.М. Calvo et al. (2012) [2] два из трёх случаев линейного кератита ассоциировались с аутоиммунными заболеваниями в семье пациентов. Наличие аутоиммунных процессов могли бы объяснить ложноположительную серологию сифилиса, особенно учитывая отсутствие клинической картины, описанных А. Fuchs и М. Wright [6, 7]. Ревматоидный артрит также может давать ложноположительные результаты в более старых серологических тестах, подобных тем, которые использовал М. Wright [8]. В других клинических случаях линейного кератита информации по наличию аутоиммунных заболеваний среди родственников не приводится. В нашем случае пациент также отрицал наличие аутоиммунных заболеваний, как у него, так и среди родственников.

Нарушение чувствительности роговицы в нашем клиническом случае можно расценить как проявления офтальмогерпеса (*Herpes simplex I* и *II*), но лабораторные исследования на данные вирусные инфекции были отрицательны. Отрицательными они были и в работах других исследователей [2, 3].

Клиническая картина линейного стромального кератита была подробно описана в офтальмологической литературе. Однако существуют ограничения по изучению морфологической картины линейного стромального кератита по причине малого количества случаев и положительного исхода заболевания. Существующие современные технологии, включая зеркальную эндотелиальную микроскопию и ОКТ переднего сегмента, могут не в полной мере дать представление о тяжести и глубине поражения. Например, в нашем клиническом случае, как и в работах С.М. Calvo et al. (2012) [2] и А. Petrovic et al. (2018) [3], применялась ОКТ переднего сегмента, где отчётливо можно было локализовать процесс в передней порции стромы. А. Petrovic et al. (2018) в своей работе, с целью лучшего понимания происходящих изменений в роговице, решили применить конфокальную микроскопию и установили, что воспаление было панстромальным с разрушением задней стромальной архитектуры и активацией кератоцитов. Косвенно на панстромальный характер воспаления роговицы указывают данные эндотелиальной микроскопии и в нашем случае, и в работе А. Petrovic et al. (2018). Предположительно, повреждение эндотелия было вызвано множественными рецидивами панстромального воспаления, приводящего к образованию «cornea guttata».

Несоответствие между ОКТ и конфокальной микроскопией, вероятно, связано с лучшим разрешением последней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Линейный интерстициальный кератит является редким клиническим явлением, и его этиология оста-

ётся неопределённой. Перспективным методом изучения ЛИК является конфокальная микроскопия в виду лучшей разрешающей способности. Когерентная томография роговицы мало информативна и не отражает истинной глубины патологического процесса. Зеркальная микроскопия эндотелиальных клеток подтверждает данные конфокальной микроскопии о панстромальном процессе. Роль вируса простого герпеса и бледной трепонемы в развитии ЛИК существующими стандартными методами лабораторного исследования не подтверждена.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duke-Elder S, Leigh AG. Inflammations of the cornea: keratitis. *System of Ophthalmology*. 1965; 8(2): 842-843.
2. Calvo CM, Sikder S, Mamalis N, Mifflin MD. Linear interstitial keratitis: A distinct clinical entity revisited. *Cornea*. 2012; 31(12): 1500-1503. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182400066
3. Petrovic A, Hashemi K, Blaser F, Wild W, Kymionis G. Characteristics of linear interstitial keratitis by in vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography. *Cornea*. 2018; 37(6): 785-788. doi: 10.1097/ICO.0000000000001552
4. Нагорский П.Г., Белкина В.В., Дулидова В.В., Черных В.В. Изучение в динамике состояния эндотелия роговицы у детей при использовании ортокератологических контактных линз. *Современная оптометрия*. 2012; 7(57): 36-41.
5. Schwab IR, Grabner G, Ostler HB. Interstitial linear keratitis. *Am J Ophthalmol*. 1982; 94(5): 606-609. doi: 10.1016/0002-9394(82)90004-6
6. Fuchs A. Über einige seltene luetische Erkrankungen des Auges. *Zeitschrift für Augenheilkunde*. 1926; 58(5): 315-342.
7. Wright MH. Keratitis linearis migrans. *Br J Ophthalmol*. 1963; 47(8): 504-506. doi: 10.1136/bjo.47.8.504
8. Darekar MR, Jhala HI. Evaluation of Price's precipitation reaction in the sero-diagnosis of syphilis. *Br J Vener Dis*. 1957; 33(2): 120-124. doi: 10.1136/sti.33.2.120

REFERENCES

1. Duke-Elder S, Leigh AG. Inflammations of the cornea: keratitis. *System of Ophthalmology*. 1965; 8(2): 842-843.
2. Calvo CM, Sikder S, Mamalis N, Mifflin MD. Linear interstitial keratitis: A distinct clinical entity revisited. *Cornea*. 2012; 31(12): 1500-1503. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182400066
3. Petrovic A, Hashemi K, Blaser F, Wild W, Kymionis G. Characteristics of linear interstitial keratitis by in vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography. *Cornea*. 2018; 37(6): 785-788. doi: 10.1097/ICO.0000000000001552
4. Nagorskiy PG, Belkina VV, Dulidova VV, Chernykh VV. Study of a state of corneal endothelium in children in dynamics when using orthokeratology contact lenses. *Sovremennaya optometriya*. 2012; 7: 36-41. (In Russ.).

5. Schwab IR, Grabner G, Ostler HB. Interstitial linear keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1982; 94(5): 606-609. doi: 10.1016/0002-9394(82)90004-6
6. Fuchs A. Über einige selteneluetische Erkrankungen des Auges. *Zeitschrift für Augenheilkunde.* 1926; 58(5): 315-342.
7. Wright MH. Keratitis linearis migrans. *Br J Ophthalmol.* 1963; 47(8): 504-506. doi: 10.1136/bjo.47.8.504
8. Darekar MR, Jhala HI. Evaluation of Price's precipitation reaction in the sero-diagnosis of syphilis. *Br J Vener Dis.* 1957; 33(2): 120-124. doi: 10.1136/sti.33.2.120

Сведения об авторах

Дирев Артем Олегович – врач-офтальмолог 2-го офтальмологического отделения, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», e-mail: dr.direev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3801-6844>

Черных Валерий Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Information about the authors

Artem O. Direev – Ophthalmologist at the Ophthalmologic Department No 2, Novosibirsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Junior Research Officer at the Laboratory of Etiopathogenesis and the Clinic of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: dr.direev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3801-6844>

Valery V. Chernykh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Novosibirsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

НАШ ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИИ ПРИ ПОМОЩИ ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗНЫХ ДЛИН ВОЛН

Тихонова А.Ю.,
Поздеева Н.А.,
Паштаев Н.П.

Чебоксарский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (428028, г. Чебоксары,
просп. Тракторостроителей, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Тихонова Анна Юрьевна,
e-mail: ankap21@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Центральная серозная хориоретинопатия, особенно хроническая форма – распространённое заболевание, вызывающее значительное ухудшение зрительных функций у лиц молодого возраста. К сожалению, лазерное лечение не всегда приводит к быстрой и стойкой ремиссии.

Целью данного исследования стала оценка эффективности лечения данной патологии при помощи комбинированного метода лечения: сочетание транспупиллярной термотерапии диска зрительного нерва с микроимпульсным лазерным воздействием на зону отслойки нейроретина сетчатки при лечении пациентов с хронической формой центральной серозной хориоретинопатии. Пациенты были разделены на две группы: пациенты, в лечении которых использовалось одномоментное применение лазерного воздействия в микроимпульсном режиме (длина волны – 577 нм) с однократным проведением сеанса транспупиллярной термотерапией на область диска зрительного нерва (длина волны – 810 нм); и пациенты, лечение которых заключалось в лазерном воздействии в микроимпульсном режиме (длина волны – 577 нм).

Пациенты, получавшие сочетанное лечение, имели улучшение остроты зрения через полтора месяца от начала терапии в 84 % случаев, тогда как у пациентов, получавших только микроимпульсное лазерное воздействие улучшение происходило в 57 % случаев. Улучшение линейной скорости кровотока в бассейне задних коротких цилиарных артерий, по результатам ультразвукового триплексного исследования сосудов глаза, наблюдалось в группе комбинированного лечения – скорость кровотока возросла на 36 %, в другой группе скорость кровотока заметно не менялась. Также в группе комбинированной терапии в течение 24 месяцев был выявлен лишь 1 рецидив заболевания, тогда как во второй группе рецидивы наблюдались в 8,7 % случаев. Субъективно пациенты из группы комбинированного лечения отмечали более быстрое купирование жалоб на дискомфорт по зрению.

Ключевые слова: центральная серозная хориоретинопатия, транспупиллярная термотерапия, флюоресцентная ангиография глазного дна, оптическая когерентная томография, диодный лазер

Статья получена: 31.08.2021

Статья принята: 06.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Тихонова А.Ю., Поздеева Н.А., Паштаев Н.П. Наш опыт комбинированной терапии хронической формы центральной серозной хориоретинопатии при помощи лазерного воздействия разных длин волн. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 95-100. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.11

OUR EXPERIENCE OF COMBINED TREATMENT OF CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY USING LASER EXPOSURE OF DIFFERENT WAVELENGTHS

Tikhonova A.Y.,
Pozdeyeva N.A.,
Pashtaev N.P.

Cheboksary Branch of the S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State
Institution (Traktorstroiteley ave.
10, Cheboksary 428028, Russian
Federation)

Corresponding author:
Anna Yu. Tikhonova,
e-mail: ankap21@mail.ru

ABSTRACT

Central serous chorioretinopathy is a disease that occurs in young people and causes a significant decrease in visual functions. In some cases, the pathological process acquires a chronic course, the treatment of which remains an urgent problem. Unfortunately, the available methods of conservative treatment of this problem do not have proven effectiveness, and laser treatment methods do not always lead to rapid and persistent remission and do not guarantee the absence of relapses of the disease.

The aim of this study. *To evaluate the effectiveness of the treatment of this pathology using a combined treatment method: a combination of transpupillary thermotherapy of the optic nerve disc with micropulse laser exposure to the retinal neuroepithelial detachment zone in the treatment of patients with chronic central serous chorioretinopathy.*

Patients with chronic central serous chorioretinopathy were divided into two groups: patients who were treated with simultaneous application of laser exposure in micropulse mode (wavelength – 577 nm) with a single session of transpupillary thermotherapy on the optic nerve disc area (wavelength – 810 nm); and patients whose treatment consisted in laser exposure in micropulse mode (wavelength – 577 nm). In patients of the combined laser treatment group, there was an improvement in visual acuity after a month and a half from the start of therapy in 84 % of cases, whereas in patients who received only micropulse laser exposure it happened in 57 % of cases. A noticeable improvement in the linear blood flow rate in the posterior short ciliary arteries according to the ultrasound triplex examination of the eye vessels was also observed in the combined treatment group: the blood flow rate increased by 36 %, in the other group the blood flow rate did not significantly change. Also, in the combination therapy group, only 1 relapse of the disease was detected within 24 months, while in the second group, relapses were observed in 8.7 % of cases. Subjectively, patients from the combined treatment group noted a faster disappearance of complaints of visual discomfort.

Key words: *central serous chorioretinopathy, transpupillary thermotherapy, fluorescence angiography, optical coherence tomography, diode laser*

Received: 31.08.2021
Accepted: 06.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Tikhonova A.Y., Pozdeyeva N.A., Pashtaev N.P. Our experience of combined treatment of chronic central serous chorioretinopathy using laser exposure of different wavelengths. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 95-100. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.11

АКТУАЛЬНОСТЬ

Важность проблемы диагностики и лечения центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХ) и на сегодняшний день остаётся актуальной в связи с высокой заболеваемостью среди молодых и работоспособных пациентов. По мнению большинства исследователей, течение данного заболевания достаточно благоприятно, как правило, заканчивается самостоятельным регрессом и полным восстановлением зрительных функций. Но хроническая форма ЦСХ часто осложняется расстройством качества зрения, что нередко приводит к снижению трудоспособности пациента [1]. ЦСХ, в большинстве случаев, манифестирует на одном глазу, однако может быть и двустороннее поражение. Чаще это наблюдается при хронической форме заболевания – билатеральная ЦСХ выявляется в 40 % случаев. При острой форме данной патологии величина двустороннего поражения составляет всего 4 % [1]. Хроническое течение ЦСХ осложняется дистрофическими изменениями пигментного эпителия сетчатки диффузного характера и угрозой развития хориоидальной неоваскуляризации, лечение которой само по себе является трудноразрешимой проблемой [2].

Локальная отслойка нейросенсорного слоя сетчатки (НСС) в области макулы – основной признак ЦСХ, выявляемый при диагностике данной патологии. Гиперперфузия и ишемия в макуле и перипапиллярной зоне хориокапилляриса играют основную роль в патофизиологии ЦСХ. Данные изменения могут возникать из-за ряда факторов или их сочетаний: гиперметропическая рефракция, перманентные стрессовые состояния, выраженное переутомление, различные интоксикации, острые и хронические инфекционные заболевания, избыток в рационе и образе жизни кофе, алкоголя, никотина, применение ряда лекарственных препаратов, наиболее значимые из которых – глюкокортикостероидные гормоны, особенно их системное назначение, некоторые антибиотики, симпатомиметики, антигистаминные средства и антидепрессанты [1, 2]. Перечисленные факторы напрямую или опосредованно вызывают повышение проницаемости хориокапилляров, что совместно с нарушением насосной и барьерной функций пигментного эпителия сетчатки и приводит к дефектам в последнем, просачиванию серозной жидкости и формированию отслойки нейроретины центральной зоны сетчатки [1, 3]. Долгое время золотым стандартом диагностики ЦСХ являлась флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГД). Проведение ФАГД позволяет выявить точку ликеджа или фильтрации (ТФ) флюоресцеина натрия, которая находится именно в области дефекта пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Эта ТФ более выражена в артериальную фазу ангиографии и имеет тенденцию к увеличению в размерах в ходе исследования. Поскольку ПЭС является наружным гематоретинальным барьером, то при его деструкции, локальной или диффузной, его барьерная функция нарушается, и он становится проницаемым для красителя и, следовательно, для субретинальной жидкости. Определе-

ние при помощи ФАГД одной или реже нескольких ТФ – эффективный и патогенетически обоснованный способ планирования лечения острой формы ЦСХ для прямой лазерной коагуляции. Но при хронической форме ЦСХ, когда определяются множественные неясные фокусы ликеджа флюоресцеина, но ни один из этих фокусов не активен, и/или выявляется диффузная гиперфлюоресценция красителя, свидетельствующая об обширных зонах деструкции ПЭС, и ввиду того, что проведение ФАГД имеет организационно-фармакологические трудности в последние годы, использование данного исследования не позволяет определить лечебную тактику, а тем более спланировать прямую лазерную коагуляцию сетчатки.

Известно, что к хронизации ЦСХ приводит развитие гипоперфузии и ишемии хориокапилляриса, что вызывает нарушение функции и структурные изменения ПЭС. Это теория и на сегодняшний день остаётся актуальной и распространённой. Данное заключение о нарушениях кровотока в хориокапиллярисе было подтверждено проведением и анализом результатов лазерной доплеровской флоуметрии, что позволило количественно оценить уровень изменения скорости и объёма кровотока в хориоиде. Выяснилось, что эти показатели в глазах с ЦСХ на 45 % ниже, чем в парном здоровом глазу [4]. Следовательно, для улучшения показателей перфузии хориокапилляриса требуется эффективное влияние на микроциркуляторное русло сосудистой оболочки глаза. Цель – устранение патологической проницаемости сосудов и стабилизация стенки капилляров. Благодаря этому будет достигнут лечебный эффект: произойдёт резорбция серозной отслойки НСС. Медикаментозные методы лечения данной проблемы не имеют доказанной эффективности [5].

Особый интерес для применения в офтальмологии имеет трансупиллярная термотерапия (ТТТ). При ТТТ используется инфракрасное лазерное излучение в течение продолжительного времени в виде расфокусированного пучка в непрерывном режиме. Используемая мощность – субпороговая [6–8]. В зоне воздействия ТТТ приводит к локальному повышению температуры тканей на 4–9 градусов, но это не вызывает деструктивных изменений и коагуляционного эффекта, однако вполне достаточно для получения расширяющего действия на сосуды и активации метаболической, барьерной и насосной функции ПЭС. Всё это положительно влияет на метаболизм в сетчатке и хориокапиллярном слое: происходит фагоцитирование продуктов деградации нейрорецепторов, улучшаются показатели перфузии хориоидеи, стимулируется антиоксидантная способность сетчатки [3, 7, 8, 9]. Локальное повышение температуры в зоне воздействия, возникающее при ТТТ, приводит к термическому стрессу и потенцирует продукцию белков теплового шока – известных нейропротекторов. Данные активные вещества очень важны для защиты ганглиозных клеток при таких неблагоприятных факторах, как ишемия и гипоксия [10, 11]. Описанные лечебные действия ТТТ позволяют использовать данный метод в терапии заболеваний, патогенетической основой развития которых яв-

ляется гипоперфузия и ишемия хориокапилляриса [12, 13]. И одним из перспективных направлений является его использование в лечении хронической формы ЦСХ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка алгоритма лечения, оценка эффективности и безопасности воздействия транспупиллярной термотерапии на область диска зрительного нерва (ТТТ ДЗН) в комбинации с лазерным воздействием в микроимпульсном режиме на область отслойки НСС при лечении пациентов с хронической формой центральной серозной хориоретинопатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С февраля 2019 по март 2021 г. наблюдалось и пролечилось 27 пациентов (27 глаз) с хронической формой ЦСХ. Средний возраст пациентов составил 39 лет. У всех пациентов наблюдалась односторонняя ЦСХ. Были сформированы 2 группы пациентов:

- пациенты (15 человек, 15 глаз), в лечении которых применялось одномоментное использование лазерного воздействия (длина волны – 577 нм) в микроимпульсном режиме с однократной ТТТ на область ДЗН (длина волны – 810 нм);
- пациенты (12 человек, 12 глаз), для лечения которых использовалось лазерное воздействие в микроимпульсном режиме (длина волны – 577 нм).

Срок наблюдения – 24 месяца.

Всем пациентам помимо стандартной офтальмологической диагностики, включающей определение некорригированной и максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), измерение внутриглазного давления, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию в условиях мидриаза, были выполнены специальные методы обследования: оптическая когерентная томография (ОКТ) на приборе RTVue XR Avanti (Optovue Inc., США), исследование в ангио-режиме, фотографирование глазного дна с использованием фундус-камеры Canon CX-1 UVI (Canon Inc., Япония), ультразвуковое триплексное исследование сосудов глаза (ЦДК) (LOGIQe, Китай). ФАГД данным пациентам не была выполнена по организационно-фармакологическим причинам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная МКОЗ была на уровне от 0,26 до 0,8, среднее значение составило 0,44. Отслойка НСС макулярной зоны по данным ОКТ определялась у всех пациентов. Она была различной высоты и распространенности, были выявлены зоны деструкции и локальных изменений ПЭС. По данным ОКТ-ангио патологический кровоток не был выявлен ни у кого из пациентов. ЦДК у пациентов обеих групп выявило снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) умеренного и значительного характера в бассей-

не задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА) в глазах с хронической ЦСХ в сравнении со здоровыми глазами.

Всем пациентам из группы сочетанного лечения однократно было выполнено воздействие на область ДЗН с использованием ТТТ. ТТТ ДЗН выполнялась одномоментно, до или после лазерного микроимпульсного воздействия на зону отслойки нейроэпителлия сетчатки в центральной зоне. Для этого использовались инфракрасный диодный лазер IRIDEX IQ 810 (США), местная капельная анестезия и контактная линза Reichel-Mainster 1X (0,95x). Используемые параметры: средняя мощность излучения – 460 мВт, время воздействия – 60–80 с, диаметр лазерного пятна – 1800 мкм, количество повторений – 1. Наблюдение проводилось на следующих сроках: 1, 3 и 12 месяцев после лечения, затем, при отсутствии жалоб и регрессе заболевания, ежегодно.

У пациентов группы комбинированного лазерного лечения имело место улучшение остроты зрения через полтора месяца от начала терапии в 84 % случаев, тогда как у пациентов, получавших только микроимпульсное лазерное воздействие оно наблюдалось в 57 % случаев. Заметное улучшение линейной скорости кровотока в бассейне задних коротких цилиарных артерий по данным ЦДК также наблюдалось в группе комбинированного лечения: скорость кровотока возросла на 36 %, в другой группе скорость кровотока существенно не менялась. Но было выявлено, что скорость кровотока в бассейне ЗКЦА не имела существенной разницы в обеих группах на сроке наблюдения 10 месяцев после лечения. Также в группе комбинированной терапии в течение 24 месяцев был выявлен лишь 1 случай рецидива заболевания, тогда как во второй группе рецидивы наблюдались в 8,7 % случаев. Субъективно пациенты из группы комбинированного лечения отмечали более быстрое купирование жалоб на дискомфорт по зрению.

После процедуры ТТТ ДЗН и на отдалённых сроках наблюдения заметных изменений перипапиллярной сетчатки в зоне воздействия по данным офтальмоскопии и ОКТ выявлено не было. Через 3–4 недели после лечения определялось полное прилегание отслойки НСС в 9 глазах в группе комбинированного лазерного воздействия, где применялась ТТТ на область ДЗН, а во второй группе похожая положительная динамика наблюдалась лишь у 5 пациентов. Анализ результатов ОКТ выявил заметное уменьшение толщины сетчатки в группе сочетанного лечения (среднее уменьшение – на 298 мкм) по сравнению с исходными данными, а во второй группе изолированного лазерного воздействия эта величина составила 167 мкм. Средняя МКОЗ в группе комбинированного лазерного воздействия увеличилась с 0,42 до 0,7. В послеоперационном периоде все пациенты отметили исчезновение центральной скотомы и метаморфопсий перед глазом в более ранние сроки. Во второй группе средняя МКОЗ увеличилась с 0,47 до 0,61. В первой группе по результатам ЦДК во всех случаях наблюдалось улучшение гемодинамических показателей в бассейне ЗКЦА в среднем на 36 % после лечения. Во второй группе подобных заметных результатов выявлено не было. У 1 пациента первой группы в первый год на-

блюдения произошёл рецидив ЦСХ, который был успешно пролечен с помощью проведения повторного комбинированного лазерного воздействия.

Однако нет достоверных данных о влиянии комбинированного метода лечения на улучшение кровотока в слое хориокапилляров и стабилизацию сосудистой стенки. Проведение ЦДК задних коротких цилиарных артерий не всегда представлялось возможным, а анализ толщины хориоидеи по данным ОКТ не продемонстрировал значимых изменений. Кроме того, группа комбинированного лечения, по данным наблюдений, не показала значимого снижения количества рецидивов: в срок наблюдений 24 месяца в обеих группах количество рецидивов было в равном количестве – по 3 случая в каждой группе.

ВЫВОДЫ

Комбинированный метод лечения хронической ЦСХ является эффективным и безопасным методом, воздействующим на патогенетический механизм заболевания.

В группе пациентов, получавших комбинированное лечение, были достигнуты более высокие функциональные результаты в послеоперационном периоде, наблюдался меньший реабилитационный период пациентов молодого, трудоспособного возраста.

Применение комбинированного метода лечения ЦСХ не ведёт к уменьшению количества рецидивирующих форм данной патологии. Через 10–12 месяцев после комбинированного способа терапии хронической формы ЦСХ, включающий воздействие на область ДЗН при помощи ТТТ, наблюдался рецидив, снижение гемодинамических показателей в бассейне ЗКЦА. Это может свидетельствовать о временном лечебном действии данного метода и требует дальнейшего наблюдения пациентов и определения новых алгоритмов терапии и мониторинга.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gass JMD, Little H. Bilateral bullous exudative retinal detachment complicating idiopathic central serous chorioretinopathy during systemic corticosteroid therapy. *Ophthalmology*. 1995; 102(5): 737-747. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30960-8
2. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. *Сосудистые заболевания глаз*. М.: Медицина; 1990: 176-182.
3. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995; 120(1): 65-74. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73760-2
4. Tittl M, Polska E, Kircher K, Kruger A, Maar N, Stur M, et al. Topical fundus pulsation measurement in patients with active central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(7): 975-978. doi: 10.1001/archophth.121.7.975

5. Злобина А.Н., Юрьева Т.Н. *Центральная серозная хориоретинопатия. Лазерная хирургия сосудистой патологии глазного дна*; под ред. проф. А.Г. Щуко. М.: Офтальмология; 2014: 158-175.

6. Мазунин И.Ю. Новые технологии в лечении заболеваний сосудистой и сетчатой оболочек глаза с использованием субпорогового излучения диодного инфракрасного лазера. *Вестник офтальмологии*. 2005; 1: 49-54.

7. Шиналиева О.Н. Лазерная транспупиллярная термотерапия в офтальмологии. *VII Всероссийская школа офтальмолога: Сборник научных трудов*. М.; 2008: 487-489.

8. Kim SY. The selective effect of micropulse diode laser upon the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(3): 773-779.

9. Lanzetta P, Dorin G, Pirracchio A, Bandello F. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol*. 2001; 16(1): 8-11. doi: 10.1076/soph.16.1.8.4216

10. Мокрушин А.А., Павлинова Л.И., Плеханов А.Ю. Белок теплового шока (Hsp70) повышает толерантность кортикальных клеток к глутаматной эксайтотоксичности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005; 140(7): 4-8.

11. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(8): 1057-1062. doi: 10.1001/archophth.1994.01090200063023

12. Mainster MA. Wavelength selection in macular photocoagulation: Tissue optics, thermal effects and laser systems. *Ophthalmology*. 1986; 93(7): 952-958. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33637-6

13. Desmettre T, Maurage CA, Mordon S. Transpupillary thermotherapy (TTT) with short duration laser exposures induce heat shock protein (HSP) hyperexpression on choroidoretinal layers. *Lasers Surg Med*. 2003; 33(2): 102-107. doi: 10.1002/lsm.10193

REFERENCES

1. Gass JMD, Little H. Bilateral bullous exudative retinal detachment complicating idiopathic central serous chorioretinopathy during systemic corticosteroid therapy. *Ophthalmology*. 1995; 102(5): 737-747. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30960-8
2. Katsnelson LA, Forofonova TI, Bunin AY. *Vascular eye diseases*. Moscow: Meditsina; 1990: 176-182. (In Russ.).
3. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995; 120(1): 65-74. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73760-2
4. Tittl M, Polska E, Kircher K, Kruger A, Maar N, Stur M, et al. Topical fundus pulsation measurement in patients with active central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(7): 975-978. doi: 10.1001/archophth.121.7.975
5. Zlobina AN, Yureva TN. *Central serous chorioretinopathy. Laser surgery of vascular pathology of the fundus*; ed. by professor Schuko A.G. Moscow: Oftal'mologiya; 2014: 158-175. (In Russ.).
6. Mazunin IY. New technologies in the treatment of diseases of the vascular and retinal membranes of the eye using subthreshold radiation of a diode infrared laser. *Vestnik Oftalmologii*. 2005; 1: 49-54. (In Russ.).
7. Shinalieva ON. Laser transpupillary thermotherapy in ophthalmology. *VII Vserossiyskaya shkola oftal'mologa: Sbornik nauchnykh trudov*. Moscow; 2008: 487-489. (In Russ.).

8. Kim SY. The selective effect of micropulse diode laser upon the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37(3): 773-779.
9. Lanzetta P, Dorin G, Pirracchio A, Bandello F. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol.* 2001; 16(1): 8-11. doi: 10.1076/soph.16.1.8.4216
10. Mokrushin AA, Pavlinova LI, Plekhanov AY. Heat shock protein (Hsp70) increases the tolerance of cortical cells to glutamate excitotoxicity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005; 140(7): 4-8. (In Russ.).
11. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112(8): 1057-1062. doi: 10.1001/archoph.1994.01090200063023
12. Mainster MA. Wavelength selection in macular photocoagulation: Tissue optics, thermal effects and laser systems. *Ophthalmology.* 1986; 93(7): 952-958. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33637-6
13. Desmettre T, Muraige CA, Mordon S. Transpupillary thermotherapy (TTT) with short duration laser exposures induce heat shock protein (HSP) hyperexpression on choroidoretinal layers. *Lasers Surg Med.* 2003; 33(2): 102-107. doi: 10.1002/lsm.10193

Сведения об авторах

Тихонова Анна Юрьевна – врач-офтальмолог, Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: ankap21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2632-8189>

Поздеева Надежда Александровна – доктор медицинских наук, директор, Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: prozdeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Пахтаев Николай Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: pr@mntkcheb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2324-8044>

Information about the authors

Anna Yu. Tikhonova – Ophthalmologist, Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: ankap21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2632-8189>

Nadezhda A. Pozdeeva – Dr. Sc. (Med.), Director, Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: npozdeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Nikolay P. Pashtaev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: pr@mntkcheb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2324-8044>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация офтальмологии. Настоящее и будущее».

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛУМАКАФТОРА/ИВАКАФТОРА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Косарева А.Р.,
Башкина О.А.,
Сергиенко Д.Ф.

ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сергиенко Диана Фикретовна,
e-mail: gazken@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Таргетная терапия у больных муковисцидозом, целью которой является восстановление функции белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, на сегодняшний день является революционной в терапии заболевания. Первым препаратом, доступным в России для лечения больных с данным генетическим заболеванием, является лумакафтор/ивакафтор (Оркамби®), который был зарегистрирован 2 декабря 2020 г.

Цель исследования. Изучить эффективность препарата лумакафтор/ивакафтор в течение 12 недель приёма у детей в Астраханской области. **Материалы и методы.** Представлен клинический опыт применения препарата Оркамби® у 3 детей с генотипом F508del/F508del и тяжёлым течением муковисцидоза в течение 12 недель. Согласно дизайну исследования оценивались такие показатели, как индекс массы тела, показатели функции внешнего дыхания, характер микробиоты дыхательных путей, уровень хлоридов в потовой жидкости и панкреатической эластазы в кале, а также динамика биохимических показателей крови. Обследование осуществлялось в декретированные протоколом исследования сроки: перед началом терапии, через 2, 4 и 12 недель лечения.

Результаты. У двух пациентов наблюдалось снижение показателей потового теста на 11 и 19 ммоль/л от исходного уровня, статистически значимый прирост показателей форсированной жизненной ёмкости лёгких. У одного пациента было зарегистрировано нежелательное явление в виде повышения активности печёночных трансаминаз, что явилось основанием для прекращения приёма препарата.

Заключение. Краткосрочный опыт применения патогенетической терапии препаратом лумакафтор/ивакафтор у детей в Астраханской области продемонстрировал как ожидаемое влияние на работу хлорного канала, так и возможность побочных эффектов, способных привести к отмене препарата.

Ключевые слова: муковисцидоз, Оркамби, лумакафтор/ивакафтор, дети, Астраханская область

Статья получена: 02.04.2022

Статья принята: 06.07.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Косарева А.Р., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Опыт применения лумакафтора/ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 101-108. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.12

EXPERIENCE OF USING LUMACAFTOR/IVACAFTOR IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE ASTRAKHAN REGION

Kosareva A.R.,
Bashkina O.A.,
Sergienko D.F.

Astrakhan State Medical University
(Bakinskaya str. 121, Astrakhan 414000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Diana F. Sergienko,
e-mail: gazken@rambler.ru

ABSTRACT

Background. Targeted therapy in patients with cystic fibrosis, which aims to restore the function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein, is currently revolutionary in the treatment of the disease. The first drug available in Russia for the treatment of patients with this genetic disease is lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), which was registered on December 2, 2020.

The aim. To study the efficacy of lumacaftor/ivacaftor during 12 weeks of administration in children in Astrakhan region.

Materials and methods. This article presents the clinical experience of Orkambi medicine use in 3 children with F508del/F508del genotype and a severe course of cystic fibrosis for 12 weeks. According to the study design, such indices as body mass index, indexes of external respiratory function, character of respiratory tract microbiota, level of chloride in sweat fluid and pancreatic elastase in feces, dynamics of biochemical blood indexes were evaluated. The study was performed within the time periods specified in the study protocol, namely, before the start of therapy, 2, 4, and 12 weeks of treatment.

Results. Two patients had a decrease in sweat test values by 11 and 19 mmol/l from the baseline, a significant increase in forced vital capacity of lungs. One patient had an adverse event in the form of hepatobiliary disorders manifested by increased liver transaminase activity, which was the reason for discontinuing the drug.

Conclusions. The short-term experience of using pathogenetic therapy with lumacaftor/ivacaftor in children in the Astrakhan region demonstrated both the expected effect on chlorine channel function and the possibility of side effects, including severe ones, that can lead to withdrawal of the drug.

Key words: cystic fibrosis, Orkambi, lumacaftor/ivacaftor, children, Astrakhan region

Received: 02.04.2022
Accepted: 06.07.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Kosareva A.R., Bashkina O.A., Sergienko D.F. Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 101-108. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.12

Муковисцидоз – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное со снижением функции внешнего дыхания, в результате чего происходит нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), что обусловлено нарушением работы хлорных каналов. Как известно, ген *CFTR* картирован на хромосоме 7q31, содержит около 190 килобаз ДНК с кодирующей областью, состоящей из 27 экзонов. В настоящее время известно 360 различных патогенных вариантов CFTR, обуславливающих генотип заболевания [1, 2].

Важно отметить, что муковисцидоз долгое время считался исключительно педиатрической проблемой в связи с низкой продолжительностью жизни пациентов. Однако по мере изменения терапевтических подходов, появления микросферических ферментов, ингаляционных форм антибиотиков, агрессивных методов алиментарной поддержки, внедрения неонатального скрининга, кистозного фиброза поджелудочной железы из заболевания детского возраста превратился в терапевтическую проблему. Принципиально новым и многообещающим направлением в лечении муковисцидоза является внедрение патогенетической (таргетной) терапии [3, 4]. Благодаря данному направлению, перед пациентами разворачиваются новые перспективы, как в отношении продолжительности, так и качества жизни. На сегодняшний день препараты разделены на корректоры, основной задачей которых является увеличение количества полноценного белка CFTR на мембране экзокринной железы, и потенциаторы – соединения, улучшающие работу уже сформированного хлорного канала. Многообразие генетических мутаций, ассоциированных с ними вариантов нарушения формирования и функционирования белка CFTR, диктует дифференцированные подходы к выбору таргетных препаратов. Как известно, генетические варианты, относящиеся к III–IV и частично ко II и V классам, одобрены для потенциатора ивакафтор (Калидеко®), который разрешён к использованию у детей с 4-месячного возраста в США и странах Европы, однако не зарегистрирован на территории РФ. Другие препараты представляют собой комбинации потенциатора и одного или двух корректоров, например, ивакафтор/тезакафтор (Симдеко®), ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор (Трикафта®). Каждый из препаратов имеет свою аудиторию пациентов с определённым генетическим диагнозом. Так, ивакафтор/тезакафтор используется у носителей хотя бы одного из 154 патогенных вариантов и одобрен для гомозигот по варианту F508del/F508del. Ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор применим у носителей хотя бы одного из 178 генетических вариантов, в том числе F508del [4, 5]. Учитывая, что большинство препаратов таргетной терапии не зарегистрированы в Российской Федерации (РФ), опыт применения в нашей стране ограничивался единичными случаями [6, 7]. Однако с декабря 2020 г. ситуация изменилась: 2 декабря был зарегистрирован комбинированный препарат лумакафтор/ивакафтор (Оркамби®). Согласно рекомендациям разработчика, препарат можно использовать

среди детей старше 2 лет с муковисцидозом с генотипом F508del/F508del и исключением комплексного аллеля L467F, который может приводить к рефрактерности проводимого лечения [8].

В данной статье рассматривается передовой опыт применения таргетных препаратов в Астраханской области.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность препарата лумакафтор/ивакафтор, применяемого в течение 12 недель детьми с муковисцидозом в Астраханской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Учитывая критерии включения, а именно:

- подтверждение наличия мутации F508del на обоих аллелях гена *CFTR*;
- исключение гемизиготности по мутации F508del;
- отсутствие комплексного аллеля p.[Leu476Phe, Phe508del];
- возраст старше 6 лет;
- персистирующий или хронический характер высева грамотрицательной флоры,

в июле 2021 г. решением федерального консилиума препарат лумакафтор/ивакафтор (Лум/Ива) был одобрен в качестве базисной терапии 3 пациентам, проживающим на территории Астраханской области и проходившим динамическое наблюдение и лечение на базе ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» (г. Астрахань). Все пациенты были представителями мужского пола. Возраст больных варьировался от 6 до 14 лет. Диагноз «Муковисцидоз» детям был выставлен в возрасте 4–5 недель в ходе проведения неонатального скрининга и последовательно проведённых потовых проб на аппарате Macroduct®/Sweat-Chek™. Положительными считались показатели выше 80 ммоль/л, сомнительными – в интервале от 50 до 80 ммоль/л, отрицательными – менее 50 ммоль/л [1, 8]. При постановке диагноза у обследованных детей значения хлоридов потовой жидкости колебались в диапазоне от 66 до 130 ммоль/л.

Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению муковисцидоза у детей и взрослых, больные получали базисную терапию в следующем объёме: микросферические ферменты, дорназу-альфа, урсодезоксихолевую кислоту, ацетилцистеин, витаминотерапию, кинезиотерапию. По мере трансформации клинических рекомендаций в комплекс терапии был включён 7%-й гипертонический раствор, ацетилцистеин стал применяться только во время обострений бронхолёгочного процесса и в случае появления гастроинтестинальных осложнений [1].

Учитывая персистирующий или хронический характер высева *Pseudomonas aeruginosa* в микробиоте дыхательных путей, пациентам проводились курсы ингаляци-

онных аминогликозидов по схеме: 28-дневный курс ингаляций с последующим 28-дневным перерывом.

Согласно протоколу использования Лум/Ива, всем пациентам до начала лечения было проведено предстартовое обследование, включающее определение массовых показателей, биохимическое исследование и клинический анализ крови, определение показателей панкреатической эластазы в кале и функций внешнего дыхания, таких как ОФВ1, ФЖЕЛ, индекса Тифно (ОФВ1/ФЖЕЛ), проведение потового теста. Последний проводился на аппарате Nanoduct® по общепризнанной методике. Контроль вышеизложенных клинико-лабораторных и инструментальных показателей осуществлялся в декретированные сроки, а именно, через 14 дней (за исключением панкреатической эластазы), через 1 и 3 месяца после начала приёма таргетной терапии. Препарат назначался пациентам в дозе, зависящей от возраста, согласно инструкции. Пациенту К. (2008 г. р.) было показано проведение этиопатогенетической терапии в дозе 2 таблетки ивакафтор 125 мг + лумакафтор 200 мг 2 раза в день; пациенту Ш. (2011 г. р.) и пациенту С. (2015 г. р.) – в дозе 2 таблетки ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг 2 раза в день постоянно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние пациентов на момент старта терапии Лум/Ива оценивалось как среднетяжёлое, а бронхолёгочный процесс находился в стадии неполной клинической ремиссии. Сатурация кислорода у всех обследованных колебалась в нормативном диапазоне значений (95–100 %).

Среди осложнений у детей 11 и 14 лет отмечалось развитие полипов носа. Помимо этого, у пациента К. и пациента С. диагностировано формирование цирроза печени. У всех детей отмечены низкие показатели ИМТ.

Общая характеристика пациентов, а также динамика клинико-лабораторных и инструментальных результатов на фоне терапии таргетным препаратом представлены в таблице 1.

Согласно данным, приведённым в таблице 1, следует, что перед началом терапии Лум/Ива у всех пациентов показатели потового теста находились в пределах «положительных» значений.

На фоне терапии только у двоих пациентов наблюдалось статистически значимое снижение показателей проводимости потовой жидкости (на 11 и 19 ммоль/л соответственно), оставаясь при этом, однако, в границах «положительных» значений. Именно у данных больных прослеживается эффективность терапии по ключевой точке оценки: показателям функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ). Необходимо отметить, что у пациента младшей группы (пациент С.) наблюдалась эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* в микробиоте дыхательных путей и статистически значимый прирост скоростных показателей: ОФВ1 – на 83 %, ФЖЕЛ – на 48 %, а также увеличение ИМТ с 14,37 до 15,51 кг/м².

Спектр нежелательных явлений, наблюдаемых у обследованных пациентов, представлен в таблице 2.

Из многообразия побочных нежелательных явлений у всех наших пациентов в первую неделю приёма препарата Лум/Ива отмечались гастроинтестинальные симптомы, такие как боли ноющего характера в эпигастральной и мезогастральной области, тошнота. Разви-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ
НА СТАРТЕ, ЧЕРЕЗ 2, 4 И 12 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ
ИВАКАФТОРОМ/ЛУМАКАФТОРОМ

	Пациент Ш. (2011 г. р.)	Пациент К. (2008 г. р.)	Пациент С. (2015 г. р.)
Масса тела (кг)	25,6 / 25,5 / 26,3 / 28,0	46 / 44,6 / 43,8 / 44,0	16,1 / 17,0 / 17,6 / 18,0
Рост (см)	135 / 135 / 136 / 138	155 / 155 / 155 / 155	106 / 106 / 107 / 108
ИМТ (кг/м ²)	14,2 / 14,2 / 14,5 / 14,7	19,1 / 18,5 / 18,25 / 18,3	14,37 / 15,17 / 15,43 / 15,51
Потовая проба (ммоль/л)	108 / 117 / 105 / 108	102 / 94 / 92 / 91	102 / 93 / 92 / 83
Панкреатическая эластаза (мкг/г)	< 15 / < 15 / < 15	< 15 / < 15 / < 15	< 15 / 15 / < 78
АЛТ (ед./л)	12,6 / 21,0 / 15,3 / 14,0	73,5 / 65,1 / 53,2 / 224,8	20,9 / 23,8 / 25,7 / 22,4
АСТ (ед./л)	20,1 / 35,6 / 28,3 / 29,0	50,8 / 47,0 / 50,4 / 247,6	25,7 / 22,1 / 32,6 / 41,8
Общий билирубин (ммоль/л)	7,5 / 3,6 / 4,6 / 6,6	8,2 / 6,6 / 9,7 / 7,8	7,4 / 6,7 / 6,3 / 6,2
Осмотр офтальмолога	патологии не выявлено	патологии не выявлено	патологии не выявлено
ОФВ1 (% от должн.)	97 / 95 / 93 / 91	105 / 101 / 99 / 100	100 / 101 / 108 / 183
ФЖЕЛ (% от должн.)	100 / 93 / 92 / 85	106 / 107 / 104 / 119	102 / 104 / 112 / 148
АД (мм рт. ст.)	88/66 / 92/73 / 90/60	79/56 / 83/60 / 92/64	110/62 / 98/52 / 103/60

TABLE 1
CLINICAL AND LABORATORY STATUS OF PATIENTS
AT THE START, AFTER 2, 4, AND 12 WEEKS
OF IVACAFTOR/LUMACAFTOR THERAPY

ТАБЛИЦА 2
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ
ТЕРАПИИ ЛУМАКАФТОРОМ/ИВАКАФТОРОМ

TABLE 2
ADVERSE SIDE EFFECTS AGAINST
LUMACAFITOR/IVACAFITOR THERAPY

Нежелательные явления	Пациент Ш. (2011 г. р.)	Пациент К. (2008 г. р.)	Пациент С. (2015 г. р.)
Аномальное дыхание	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Бронхоспазм	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Увеличение мокроты	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Кровохарканье	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Пневмоторакс	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Желудочно-кишечные проявления	Боли в эпигастрии	Боли в эпигастрии, тошнота, диарея	Боли в эпигастрии
Миалгии	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Усталость	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Головная боль	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Депрессия	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Тесты высокой функции печени	отсутствует	повышение АЛТ, АСТ	отсутствует

тие диареи, которое наблюдалось у одного из пациентов, по всей видимости, связано с повышением в рационе питания жиров и своевременно нескорректированной дозой микросферических ферментов. Вышеуказанные жалобы самостоятельно купировались в течение недели и не потребовали дополнительной медикаментозной поддержки.

Однако у пациента К. терапия была приостановлена после 12 недель, что связано с нарастанием показателей печёночной активности: увеличение показателей АЛТ и АСТ более, чем в 5 раз. Необходимо отметить, что на фоне приёма препарата у ребёнка наблюдался уверенный тренд снижения показателя ИМТ и аппетита. Несмотря на прекращение приёма Лум/Ива, стабилизации показателей печёночных проб не наблюдалось, что потребовало назначения гепатопротективной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Революцией в лечении больных муковисцидозом стало появление таргетной терапии, которая массово проводится на территории РФ с октября 2021 г. Известно, что таргетная терапия носит адресный характер, и изучаемый препарат Лум/Ива открывает новые возможности патогенетических подходов у больных с самой распространённой в мире мутацией F508del.

Изучение эффективности и безопасности данного препарата было продемонстрировано в ряде исследований, проводимых как с детьми младшего возраста, так и с подростками.

Наиболее масштабное плацебо-контролируемое исследование проводилось среди лиц старше 12 лет с пока-

зателями ОФВ1 в диапазоне от 40 до 90 ммоль/л от должностных значений, гомозиготных по варианту гена *CFTR* F508del (исследования TRAFFIC и TRANSPORT) [9, 10, 11]. Количество участников исследований превышало 1100 человек. Эффективность и безопасность Лум/Ива оценивались в течение 24 недель. В ходе проведённой работы было определено умеренное, но статистически значимое ($p < 0,001$) абсолютное улучшение ОФВ1 на 2,6–4 % от должного по сравнению с группой плацебо. Помимо этого, прослеживалось статистически значимое увеличение ИМТ, снижение частоты обострений бронхолёгочного процесса (на 30 и 39 % соответственно) и связанных с ними госпитализаций по сравнению с группой сравнения. Анализ профиля безопасности свидетельствовал, что частота серьёзных нежелательных явлений не превышала частоту в группе плацебо (22,8 и 28,6 % соответственно) [10, 11]. Не менее обнадеживающие результаты демонстрирует другое долгосрочное исследование (96 недель) – PROGRESS, в котором приняли участие пациенты, завершившие наблюдение в исследованиях TRAFFIC и TRANSPORT [12]. Таким образом, длительность наблюдения составила более 2,5 лет. При этом сохранялся уверенный тренд нарастания ИМТ, ОФВ1 на фоне снижения числа обострений и госпитализаций. Среди наиболее распространённых нежелательных явлений были отмечены инфекционные обострения бронхолёгочного процесса, кашель, увеличение количества мокроты и кровохарканье.

Эффективность и безопасность комбинации Лум/Ива у детей в возрасте 6–11 лет была продемонстрирована в международном 24-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании III фазы [13]. Лечение препаратом Лум/Ива

способствовало статистически значимому снижению индекса лёгочного клиренса (ИЛК) по сравнению с группой плацебо, увеличению ИМТ (на 24-й неделе терапии средний прирост показателя составил 0,4 кг/м², в группе плацебо – 0,3 кг/м²), а также значительному снижению концентрации хлоридов в потовой жидкости, начиная уже с 3-й недели лечения разница по сравнению с группой плацебо составила 20,8 ммоль/л. Серьёзные нежелательные явления были зарегистрированы у 13 (13 %) пациентов в основной группе Лум/Ива и у 11 (11 %) из 101 пациента в группе плацебо, что привело к отмене препарата у 3 детей. Описанное выше исследование было продолжено (с 13 августа 2015 г. по 17 августа 2018 г.) как открытое расширенное и в течение последующих 96 недель. У пациентов, продолживших лечение, среднее изменение ИЛК составило 0,85 (95% ДИ: от –1,25 до –0,45), снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости достигло 22,9 ммоль/л [13, 14].

Высокий профиль эффективности и безопасности продемонстрирован и у детей до 6 лет в недавно опубликованных исследованиях VX15-809-115 и VX16-809-116. Общее время наблюдения составило 120 недель. На фоне терапии отмечены снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости на 31,7 ммоль/л, нормализация значений биомаркеров функции поджелудочной железы (концентрация фекальной эластазы 1 увеличилась, а иммунореактивного трипсиногена в сыворотке крови – снизилась), помимо этого наблюдалось увеличение роста [13, 14, 15].

Таким образом, на сегодняшний день накоплен значительный опыт использования препарата Лум/Ива, доказывающий его высокую эффективность и высокий профиль безопасности.

В нашем исследовании, продолжавшемся 12 недель, у 1 из наблюдаемых пациентов – пациента К. – приём препарата сопровождался серьёзным нежелательным явлением, таким как многократное нарастание уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. При этом наблюдалось снижение массо-ростовых показателей. В связи с ухудшением общего самочувствия, выраженным цитолитическим эффектом и снижением ИМТ на 0,8 кг/м² – препарат Лум/Ива был отменен. Связь с приёмом исследуемого препарата была расценена как возможная. Доказано, что ивакафтор подвергается обширному метаболизму в печени через систему цитохрома P450/CYP3A. В этой связи было высказано предположение, что цитотоксический эффект на фоне применения Лум/Ива может произойти из-за токсичных или иммуногенных продуктов распада ивакафтора [16]. Никаких клинически значимых отклонений или изменений в электрокардиограмме, пульсоксиметрии, мониторинговании артериального давления (АД), в данных офтальмологического обследования не зафиксировано. В исследовании VX16-809-116, проведённом у детей от 6 до 11 лет, около 5 % пациентов прервали терапию в связи с подобным нежелательным явлением.

У 2 пациентов прослежена эффективность терапии по ключевым точкам оценки: показателям функции внешнего дыхания и динамики потового теста. Не-

обходимо отметить, что у больного С. на фоне резкого роста скоростных показателей наблюдалась статистически значимая прибавка длины (+3 см) и массы тела (+1,9 кг), улучшение самочувствия, купирование кашля и эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*, согласно данным микробиологического исследования мокроты. Снижение уровней хлоридов потовой жидкости у наших больных (на 11 и 19 ммоль/л соответственно) сопоставимы с результатами, полученными в других исследованиях. В частности, в исследовании, описанном в работе S.Y. Graeber et al., уровень хлорида пота снизился в среднем на 17,8 ммоль/л после 8–16 недель лечения [16]. Возможно, более выраженные изменения показателей потовых проб ожидаемы при более продолжительном сроке наблюдения (96–120 недель), что было показано в крупных плацебо-контролируемых исследованиях.

У пациента Ш. исходный ОФВ1 составил 97 % от должных значений и колебался на фоне лечения от 95 до 91 % от нормативных показателей, что допустимо в рамках погрешности измерения и не оказалось сопоставимо с изменением клинической картины. Необходимо отметить, что именно у данного пациента в течение 12 недель наблюдения не было зафиксировано снижения показателей хлоридов потовой жидкости. Несмотря на отсутствие аллеля L467F, не исключается наличие иных генетических вариантов, которые могут приводить к рефрактерности лечения, что требует дальнейшего генетического исследования и решения вопроса об отмене или ротации препарата таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Краткосрочный опыт применения патогенетической терапии препаратом Лум/Ива у детей в Астраханской области показал как ожидаемый эффект на работу хлорного канала, функцию внешнего дыхания, так и возможность побочных эффектов, в том числе и тяжёлых, способных привести к отмене препарата. Однако данный опыт является первым и требует дальнейшего наблюдения как за уже существующими и получающими терапию пациентами, так и новыми. Согласно пересмотру показаний к использованию Лум/Ива в РФ в августе 2021 г., количество пациентов в Астраханской области возрастает до 7 детей, что поможет объективизировать оценку эффективности и безопасности препарата.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014.
2. *Clinical and functional translation of CFTR*. URL: <https://www.CFTR2.org> [date of access: 01.02.2022].

3. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(8):662-674. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0

4. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(127): 58-65. doi: 10.1183/09059180.00008412

5. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019; 381(19): 1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639

6. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017; 27(2): 298-301. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301

7. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019; 29(6): 235-238. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238

8. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31(2): 135-146. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146

9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 220-231. doi: 10.1056/NEJMoa1409547

10. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: An open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(4): 325-335. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30460-0

11. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: Design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 2405-2412. doi: 10.2147/DDDT.S153719

12. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): A phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(2): 107-118. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1

13. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(7): 557-567. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1

14. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: A phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(7): 721-732. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30517-8

15. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, McNamara JJ, Owen CA, Tian S, et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: A multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(9): 977-988. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00069-2

16. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, et al. Effects of lumacaftor ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(11): 1433-1442. doi: 10.1164/rccm.201710-1983OC

REFERENCES

1. Kapranov NI, Kashirskaya NYu, *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. (In Russ.).

2. *Clinical and functional translation of CFTR*. URL: <https://www.CFTR2.org> [date of access: 01.02.2022].

3. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(8):662-674. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0

4. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(127): 58-65. doi: 10.1183/09059180.00008412

5. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019; 381(19): 1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639

6. Amelina EL, Krasovskiy SA, Usacheva MV, Krylova NA. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia. *Pulmonologiya*. 2017; 27(2): 298-301 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301

7. Amelina EL, Krasovskiy SA, Shumkova GL, Krylova NA. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonologiya*. 2019; 29(2): 235-238. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238

8. Kondratyeva EI, Amelina EL, Chernukha MYu, Sherman VD, Krasovskiy SA, Kashirskaya NYu, et al. Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis", 2020. *Pulmonologiya*. 2021; 31(2): 135-146. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146

9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 220-231. doi: 10.1056/NEJMoa1409547

10. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: An open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(4): 325-335. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30460-0

11. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: Design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 2405-2412. doi: 10.2147/DDDT.S153719

12. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): A phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(2): 107-118. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1

13. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: A randomised, placebo-

controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(7): 557-567. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1

14. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: A phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(7): 721-732. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30517-8

15. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, McNamara JJ, Owen CA, Tian S, et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children

aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: A multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(9): 977-988. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00069-2

16. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, et al. Effects of lumacaftor ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(11): 1433-1442. doi: 10.1164/rccm.201710-1983OC

Сведения об авторах

Косарева Анастасия Романовна – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: anastkosareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4273-4195>

Башкина Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bashkina1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Сергиенко Диана Фикретовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gazken@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>

Information about the authors

Anastasia R. Kosareva – Student at the Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: anastkosareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4273-4195>

Olga A. Bashkina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, e-mail: bashkina1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Diana F. Sergienko – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, e-mail: gazken@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОРАЖЁННОСТЬ ТИРЕОПАТИЯМИ И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ ПЕРМСКОГО КРАЯ

Штина И.Е.¹,
Валина С.Л.¹,
Ивашова Ю.А.¹,
Устинова О.Ю.^{1,2},
Эйсфельд Д.А.¹

¹ ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (614045, г. Пермь, Монастырская ул., 82, Россия)

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Штина Ирина Евгеньевна,
e-mail: shtina_irina@fcrisk.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Болезни щитовидной железы у детей и подростков лидируют в структуре эндокринной патологии. Проблема сопоставимости данных заболеваемости, полученных разными методами, актуальна в связи с необходимостью обоснования расширения мероприятий по оптимизации системы профилактики тиреоидной патологии.

Цель исследования. Сопоставительный анализ патологической поражённости тиреопатиями и распространённости заболеваний щитовидной железы у детей и подростков, проживающих на территории Пермского края.

Материалы и методы. Проведён анализ распространённости болезней щитовидной железы по данным статистической формы № 12. На основании результатов медицинских осмотров, включающих лабораторное обследование, ультразвуковое сканирование щитовидной железы и осмотр детского эндокринолога, выполнен расчёт патологической поражённости тиреопатиями и сравнение с данными статистических материалов. Оценка влияния возраста и пола на вероятность увеличения уровня тиреотропного гормона и объёма щитовидной железы относительно физиологических нормативов осуществлена методом анализа параметров однофакторных моделей логистических регрессий.

Результаты. Распространённость болезней щитовидной железы, эндемического зоба и субклинического гипотиреоза у детей Пермского края имеет тенденцию к снижению ($p = 0,003-0,015$) при стабильной распространённости тиреоидита ($p = 0,794$). У подростков при отсутствии динамики распространённости болезней щитовидной железы и тиреоидита ($p = 0,129-0,248$) выявлено снижение распространённости эндемического зоба ($p = 0,008$) и увеличение субклинического гипотиреоза вследствие йодной недостаточности ($p = 0,012$). Кратность различий между патологической поражённостью и распространённостью тиреоидной патологии составила 4,8–38,6 раза. Анализ полученных логистических моделей не позволил выделить пол и возраст в качестве предикторов формирования тиреоидной патологии.

Заключение. Распространённость тиреоидной патологии в 4,8–38,6 раза ниже патологической поражённости. На йододефицитных территориях необходима разработка региональных медико-профилактических программ диагностики и профилактики заболеваний щитовидной железы вследствие йодной недостаточности.

Ключевые слова: распространённость, патологическая поражённость, щитовидная железа, дети, подростки, Пермский край

Для цитирования: Штина И.Е., Валина С.Л., Ивашова Ю.А., Устинова О.Ю., Эйсфельд Д.А. Патологическая поражённость тиреопатиями и распространённость заболеваний щитовидной железы у детей Пермского края. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 109-117. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.13

Статья получена: 14.12.2021

Статья принята: 31.05.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

PATHOLOGICAL DAMAGE OF THYROIDOPATHY AND THE PREVALENCE OF THYROID DISEASES IN CHILDREN OF THE PERM REGION

Shtina I.E.¹,
Valina S.L.¹,
Ivashova Yu.A.¹,
Ustinova O.Yu.^{1,2},
Eisfeld D.A.¹

¹ Federal Scientific Center
for Medical and Preventive Health
Risk Management Technologies
(Monastyrskaya str. 82, Perm 614045,
Russian Federation)

² Perm State National Research
University (Bukireva str. 15, Perm
614990, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina E. Shtina,
e-mail: shtina_irina@fcrisk.ru

ABSTRACT

Relevance. Thyroid diseases in children and adolescents rank first in the structure of endocrine pathology. An issue related to comparability of data on prevalence obtained with different procedures is vital given the necessity to intensify activities aimed at optimizing prevention of thyroid pathology.

The aim. Comparative analysis of pathological lesions of thyropathies and the prevalence of thyroid gland diseases in children and adolescents living in the territory of the Perm region.

Materials and methods. Prevalence of thyroid diseases was analyzed based on data taken from Statistic Form No. 12. Pathological damage caused by thyroid diseases was calculated based on results produced by medical examinations that included laboratory tests, ultrasound scanning of the thyroid gland, and a check-up by an endocrinologist. Calculation results were then compared with data taken from statistic reports. Influence exerted by sex and age on the growth in thyrotrophic hormone contents and thyroid gland volume was assessed by analyzing values in one-factor logistic regression models.

Results. Prevalence of thyroid diseases, endemic goiter and subclinical hypothyroidism tends to decrease among children living in Perm region ($p = 0.003-0.015$) but prevalence of thyroiditis remains stable ($p = 0.794$). Having assessed prevalence among teenagers, we did not reveal any dynamics in prevalence of thyroid diseases and thyroiditis ($p = 0.129-0.248$); prevalence of endemic goiter went down in this age group ($p = 0.008$) whereas prevalence of subclinical hypothyroidism grew due to iodine deficiency ($p = 0.012$). The difference between pathological damage and prevalence of thyroid diseases reached 4.8–38.6 times. Having analyzed created logistic models, we were not able to identify sex or age as predictors of thyroid pathology occurrence.

Conclusion. Prevalence of thyroid pathology was established to be by 4.8–38.6 times lower than pathological damage. Iodine deficiency on a given territory calls for developing regional medical and prevention programs aimed at diagnosing and preventing thyroid diseases caused by it.

Key words: prevalence, pathological damage, thyroid gland, children, adolescents, Perm region

Received: 14.12.2021
Accepted: 31.05.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Shtina I.E., Valina S.L., Ivashova Yu.A., Ustinova O.Yu., Eisfeld D.A. Pathological damage of thyroidopathy and the prevalence of thyroid diseases in children of the Perm region. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 109-117. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.13

ОБОСНОВАНИЕ

Болезни щитовидной железы (ЩЖ) занимают ведущее место в структуре эндокринной патологии. Данные официальной статистики в Российской Федерации и результаты научных исследований свидетельствуют об отсутствии значимого снижения уровня распространённости тиреопатий, ассоциированных с дефицитом йода, несмотря на проводимые профилактические мероприятия в регионах [1–3]. Имеются работы, результаты которых указывают на несогласованность цифр заболеваемости по данным официальной государственной статистики и медицинских осмотров [4–7]. Своевременная диагностика заболеваний щитовидной железы, ассоциированных с йодной недостаточностью, способствует предотвращению связанных с ними расстройств поведения, нарушений когнитивного и физического развития. По данным НМИЦ эндокринологии, на начало 2018 г. фактическое среднее потребление йода жителями России было в три раза меньше установленной Всемирной организацией здравоохранения нижнепороговой нормы (150–250 мкг) и составляло всего 40–80 мкг в день. Ежегодно в специализированной эндокринологической помощи нуждаются около 650 тыс. детей с заболеваниями щитовидной железы, основной причиной которых является недостаток йода [8]. На основании данных эпидемиологических исследований, представленных в релевантной литературе, в Пермском крае выявлен один из наиболее высоких уровней заболеваемости гипотиреозом, у школьников частота зоба составила 10 %, у 63 % обследованных школьников уровень йодурии – ниже 100 мкг/л, медиана йодурии находится на нижней границе нормальных значений, составляя 100 мкг/л [2, 9–13]. Актуальным вопросом является понимание профессиональным медицинским сообществом уровня истинной распространённости болезней щитовидной железы с целью выделения групп риска и акцентирования внимания на оптимизации профилактических мероприятий, своевременной коррекции выявленных нарушений и решения проблемы разработки эффективного механизма популяционной профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода [2, 8, 14–16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставительный анализ патологической поражённости тиреопатиями и распространённости заболеваний щитовидной железы у детей и подростков, проживающих на территории Пермского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Выполнено одноцентровое одномоментное выборочное сравнительное исследование. Проведён анализ официальных статистических данных и результатов углублённых медицинских осмотров с привлечением эндокринолога детского, а также выполнением гормонального и ультразвукового исследований.

Критерии соответствия. В исследование были включены 485 человек, в том числе 350 детей в возрасте 5–14 лет (50 % ($n = 175$) мальчиков и 50 % ($n = 175$) девочек в возрасте $10,1 \pm 2,6$ и $10,3 \pm 2,3$ года соответственно; $p = 0,496$) и 135 детей в возрасте 15–17 лет (42,2 % ($n = 57$) юношей и 57,8 % ($n = 78$) девушек в возрасте $16,1 \pm 0,9$ и $15,9 \pm 0,7$ года соответственно; $p = 0,352$). Выборка сформирована путём сплошного включения наблюдений. Расчёт необходимого объёма выборки не проводили.

Все дети и подростки, включённые в данное исследование, проживали на территории Пермского края не менее трёх лет. Критериями исключения являлись: обострение хронического заболевания, острое инфекционное заболевание, психические расстройства и расстройства поведения (по данным форм № 026/у-2000 и № 112/у).

Условия проведения и продолжительность исследования. Анализ распространённости болезней щитовидной железы и отдельных нозологических форм (эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью, субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности, тиреоидит) у детей и подростков Пермского края за период 2016–2020 гг. выполнен на основании официальных данных.

Проведена оценка тиреоидного статуса у детей и подростков Пермского края на основании результатов углублённых медицинских осмотров, выполненных в рамках НИР «Научное обоснование способов профилактики заболеваний аллергической природы у детей дошкольного возраста на основе коррекции рационов питания, режима дня и условий содержания в дошкольных образовательных организациях» и «Научное обоснование способов диагностики и профилактики у детей заболеваний, связанных с особенностями современного образовательного процесса и образа жизни» сотрудниками ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Период исследования: 01.04.2018–01.05.2021.

Описание методов и объёма медицинского вмешательства

Анализ распространённости болезней щитовидной железы и отдельных нозологических форм у детей и подростков выполнен по данным формы № 12 (годовая) «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»¹ Пермского краевого медицинского информационно-аналитического центра за период 2016–2020 гг. На основании результатов углублённых медицинских осмотров, проведённых сотрудниками научного центра (в т. ч. детский эндокринолог), выполнен расчёт патологической поражённости (отношение числа заболеваний, выявленных при медицинском осмотре, к числу осмотренных лиц, умноженное на 1000) и сравнение с данными статистических материалов.

¹ Приказ Росстата от 18.12.2020 № 812 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья».

Лабораторное исследование, проведённое в утренние часы натощак по утверждённой методике, включало оценку содержания в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ) (мкМЕ/см³, ООО «ХЕМА», Россия), Т4 свободного (пмоль/дм³, ООО «Компания Алкор Био», Россия), антител к тиреопероксидазе (МЕ/см³, ООО «ХЕМА», Россия) с применением единого ридера – «ELx808» (BioTek Instruments, США). Исследование выполнено на базе аккредитованных лабораторий ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполнено по стандартной методике на аппаратах экспертного класса «Vivid q» (GE Medical Systems Israel Ltd., Израиль) и Toshiba AplioXG SSA-790A (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), результаты интерпретированы в соответствии с принятыми эталонными значениями [17].

Диагностику болезней щитовидной железы проводили согласно национальному руководству [18].

Этическая экспертиза. Медико-биологические исследования одобрены локальным этическим комитетом при ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (выписка из протокола № 2 от 01.03.2018). Исследования проведены с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 1975 г. с доп. 1983 г.) и Национального стандарта РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP) при наличии письменного информированного добровольного согласия от законных представителей обучающихся.

Статистический анализ. Статистический и математический анализ, включая построение корреляционных зависимостей, выполнен с применением Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и пакета функций статистического приложения Jamovi 1.6.23.0. Математическую обработку осуществляли с помощью непараметрических методов вариационной статистики. Проверку параметров на нормальность распределения осуществляли на основе двухвыборочного теста Колмогорова – Смирнова. Анализ межгрупповых различий для показателя «возраст» выполнен на основании сравнения средних значений (M) параметров и стандартного отклонения (SD) ($M \pm SD$). У детей и подростков, прошедших углублённый медицинский осмотр, шансы формирования тиреоидной патологии в зависимости от возрастной принадлежности оценивали методом отношения шансов (OR , odds ratio) с расчётом 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Оценка динамики распространённости болезней за 2016–2020 гг. выполнена на основании анализа за линейной регрессии, с указанием коэффициента регрессии и уровня статистической значимости (p). Влияние возраста и пола на вероятность повышения уровня ТТГ и увеличения объёма щитовидной железы относительно физиологических нормативов изучали на основании анализа моделей однофакторной логистической регрессии. Параметры модели для константы, предикторов (пол, возраст) представлены в таблице в виде значения коэффициента регрессии (Estimate), среднеквадратичной ошибки (SE), точки пересечения (Z), статистической значимости (p) (функция статистического приложения Jamovi 1.6.23.0). Выполнен расчёт коэффициента детерминации (R^2), указывающего какой процент вариативности зависимой переменной объясняется вариативностью независимых. Различия считали статистически значимыми при заданном $p \leq 0,05$.

тичной ошибки (SE), точки пересечения (Z), статистической значимости (p) (функция статистического приложения Jamovi 1.6.23.0). Выполнен расчёт коэффициента детерминации (R^2), указывающего какой процент вариативности зависимой переменной объясняется вариативностью независимых. Различия считали статистически значимыми при заданном $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Официальные данные о распространённости болезней щитовидной железы, эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью, субклинического гипотиреоза вследствие йодной недостаточности и тиреоидита у детей и подростков в Пермском крае представлены в таблице 1. В период 2016–2020 гг. в Пермском крае у детей отмечено статистически значимое снижение распространённости болезней щитовидной железы в 1,4 раза ($p = 0,006$), эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью, – в 1,6 раза ($p = 0,003$) и субклинического гипотиреоза вследствие йодной недостаточности – в 1,2 раза ($p = 0,012$) при стабильной распространённости тиреоидита ($p = 0,794$) (табл. 1). Оценка динамики распространённости болезней щитовидной железы у подростков показала отсутствие тренда ($p = 0,129$). В то же время, у подростков за анализируемый период прослеживалось снижение распространённости эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью, в 1,6 раза ($p = 0,008$) и рост субклинического гипотиреоза вследствие йодной недостаточности – в 1,2 раза ($p = 0,012$) (табл. 1).

У подростков относительно детей в период 2016–2020 гг. среднее значение распространённости болезней щитовидной железы и эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью, было выше в 2,9 раза ($p < 0,001$), субклинического гипотиреоза вследствие йодной недостаточности – в 1,3 раза ($p < 0,001$), тиреоидита – в 6,9 раза ($p < 0,001$).

Патологическая поражённость, рассчитанная по результатам углублённых медицинских осмотров, представлена в таблице 2. В ходе исследования не выявлено статистически значимой разницы между патологической поражённостью детей и подростков эндемическим зобом, связанным с йодной недостаточностью ($OR = 0,6$; 95% ДИ: 0,26–1,55; $p = 0,378$), субклиническим гипотиреозом вследствие йодной недостаточности ($OR = 0,65$; 95% ДИ: 0,30–1,58; $p = 0,436$) и тиреоидитом ($OR = 3,95$; 95% ДИ: 0,72–18,89; $p = 0,266$) (табл. 2).

Сопоставление патологической поражённости (табл. 2) и распространённости болезней щитовидной железы за период 2016–2020 гг. (табл. 1) показало наличие кратности различий по эндемическому зобу, связанному с йодной недостаточностью, – 23,1 раза у детей (3,09 против 71,4 %) и 5 раз – у подростков (8,92 и 44,5 %); по субклиническому гипотиреозу вследствие йодной недостаточности – 38,6 раза у детей (2 против 77,1 %) и 20,4 – у подростков (2,54 против 51,9 %), по тиреоидиту – 21 и 4,8 раза соответственно (0,68 против 14,3 и 4,63 против 22,2 %).

ТАБЛИЦА 1
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПЕРМСКОМ КРАЕ ЗА ПЕРИОД 2016–2020 ГГ. ПО ДАННЫМ ОТЧЁТНОЙ ФОРМЫ № 12, ‰

TABLE 1
THE PREVALENCE OF THYROID DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE PERM REGION ACCORDING TO REPORTING FORM NO. 12 FOR THE PERIOD 2016–2020, ‰

Возрастная группа	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Среднее значение распространённости за 2016–2020 гг. (‰), $M \pm SD$	Коэффициент регрессии	<i>p</i>
<i>Болезни щитовидной железы, ‰</i>								
Дети	8,38	8,38	7,58	6,91	6,10	7,47 ± 0,98	–0,6	0,006
Подростки	22,12	22,98	23,17	20,92	18,10	21,5 ± 2,08	–1,01	0,129
<i>Эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью, ‰</i>								
Дети	3,70	3,44	3,00	2,93	2,37	3,09 ± 0,51	–0,32	0,003
Подростки	10,12	9,72	9,42	8,24	7,12	8,92 ± 1,23	–0,75	0,008
<i>Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности, ‰</i>								
Дети	2,14	2,11	2,03	1,96	1,75	2,0 ± 0,16	–0,09	0,015
Подростки	2,39	2,46	2,47	2,62	2,77	2,54 ± 0,15	0,09	0,012
<i>Тиреодит, ‰</i>								
Дети	0,70	0,69	0,65	0,69	0,69	0,68 ± 0,02	0,0	0,794
Подростки	4,71	5,01	5,23	4,45	4,07	4,69 ± 0,46	–0,18	0,248

ТАБЛИЦА 2
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОРАЖЁННОСТЬ ОТДЕЛЬНЫМИ НОЗОЛОГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПЕРМСКОГО КРАЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УГЛУБЛЁННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ, ‰

TABLE 2
PATHOLOGICAL INVOLVEMENT OF INDIVIDUAL NOSOLOGICAL FORMS OF THYROID GLAND DISEASES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE PERM REGION ACCORDING TO THE RESULTS OF IN-DEPTH MEDICAL EXAMINATIONS, ‰

Нозологическая форма	Возрастная группа		<i>p</i>
	Дети (<i>n</i> = 350)	Подростки (<i>n</i> = 135)	
Эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью	71,4	44,5	0,378
Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности	77,1	51,9	0,436
Тиреодит	14,3	22,2	0,266

Влияние таких факторов, как возраст и пол, на ответ в виде вероятности повышения уровня ТТГ и увеличения объёма щитовидной железы относительно физиологических нормативов представлено параметрами однофакторных моделей в таблице 3. В ходе математического анализа логистических регрессий «фактор – вероятность ответа» не установлено статистически значимого влияния ($p = 0,077–0,949$) в моделях «пол – повышение ТТГ», «возраст – увеличение объёма ЩЖ», «пол – увеличение объёма ЩЖ», «ТТГ – увеличение объёма ЩЖ» (табл. 3). Значение дополнительно рассчитанного коэффициента детерминации Найджелкерка ($R^2 = 0,03$) свидетельствует о недостаточном вкладе возраста в изменение уровня ТТГ для статистически значимой модели ($p = 0,016$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных, представленных в релевантной литературе, Пермский край относится к территории йодного дефицита [2, 9–13].

Снижение распространённости болезней щитовидной железы у детей, эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью, у детей и подростков Пермского края, вероятно, обусловлено реализацией общероссийской программы профилактики йододефицитных заболеваний на основании постановления Правительства РФ «О мерах по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода» и региональной программы «Совершенствование схем терапии и профилактики йододефи-

ТАБЛИЦА 3
ПАРАМЕТРЫ ЛОГИСТИЧЕСКИХ РЕГРЕССИОННЫХ
МОДЕЛЕЙ «ФАКТОР – ВЕРОЯТНОСТЬ ОТВЕТА»

TABLE 3
THE PARAMETERS OF LOGISTICS REGRESSION MODELS
“FACTOR – THE PROBABILITY OF A RESPONSE”

Фактор (Predictor)	Коэффициент регрессии (Estimate)	Среднеквадратичная ошибка (SE)	Точка пересечения (Z)	p
<i>Параметры логистической регрессионной модели вероятности повышения ТТГ в зависимости от возраста</i>				
Константа	-1,13	0,60	-1,87	0,061
Возраст	-0,13	0,05	-2,40	0,016
<i>Параметры логистической регрессионной модели вероятности повышения ТТГ в зависимости от пола</i>				
Константа	-2,63	0,25	-10,5	< 0,001
Пол	0,09	0,36	0,26	0,793
<i>Параметры логистической регрессионной модели вероятности увеличения объёма ЩЖ в зависимости от возраста</i>				
Константа	-1,56	0,64	-2,45	0,014
Возраст	-0,10	0,06	-1,77	0,077
<i>Параметры логистической регрессионной модели вероятности увеличения объёма ЩЖ в зависимости от пола</i>				
Константа	-2,7	0,26	-10,4	< 0,001
Пол	0,02	0,37	0,06	0,949
<i>Параметры логистической регрессионной модели вероятности увеличения объёма ЩЖ в зависимости от значения ТТГ</i>				
Константа	-2,32	0,42	-5,57	< 0,001
ТТГ	-0,17	0,18	-0,93	0,352

цитных заболеваний с использованием природных ресурсов края» [2, 10, 19–22]. Отсутствие снижения распространённости болезней щитовидной железы у подростков и рост субклинического гипотиреоза вследствие йодной недостаточности могут быть связаны с более высокой потребностью в йоде в данном возрасте, а также с санитарно-гигиенической ситуацией в Пермском крае [9, 21–24].

Полученная статистически значимая разница между распространённостью у детей и подростков Пермского края болезней щитовидной железы, эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью, субклинического гипотиреоза вследствие йодной недостаточности и тиреоидита согласуется с данными, представленными ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» [3]. В то же время сопоставление патологической поражённости болезнями щитовидной железы у детей и подростков не выявило статистически значимых различий, что подтверждает результаты других исследователей. В исследовании А.В. Кияева и соавт., изучавших патологическую поражённость заболеваниями щитовидной железы у детей и подростков в Свердловской области, также не установлено различий между патологической поражённостью эндемическим зобом, свя-

занным с йодной недостаточностью, у детей и подростков (92 и 90 % соответственно) [14].

По результатам проведённого углублённого медицинского осмотра не выявлено статистически значимой разницы между патологической поражённостью тиреоидитом детей и подростков ($p = 0,266$), в то время как в литературе имеются данные о большей встречаемости данной нозологии у детей старших возрастных групп [8]. Выявленные случаи тиреоидита диагностированы детским эндокринологом как аутоиммунный тиреоидит, триггерами которого являются генетические факторы и факторы окружающей среды [25–26]. Отсутствие статистической разницы между патологической поражённостью детей и подростков может быть связано с единичными случаями диагностики АИТ среди обследованных детей (5 из 350) и подростков (3 из 135).

Полученная разница между распространённостью болезней эндокринной системы, включая болезни щитовидной железы, и патологической поражённостью согласуется с данными исследования Т.П. Демичевой и соавт., согласно которым заболеваемость по обращаемости была в 4,0 раза ниже частоты регистрации заболеваний по данным медицинских целевых осмотров. Сопоставление результатов выполненных исследований отража-

ет проблему оценки истинной картины распространённости болезней ввиду расхождений в терминологии, информационных ресурсах и методическом обеспечении [5, 7]. Выявленная разница между распространённостью и патологической поражённостью может быть обусловлена тем, что действующий порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних² ограничен кратностью осмотра детей эндокринологом (только в возрасте 6 и 10 лет), а также отсутствием в перечне ультразвукового исследования щитовидной железы и определения тиреоидных гормонов, как у детей, так и у подростков. Таким образом, в йододефицитных территориях необходима разработка региональных медико-профилактических программ диагностики и профилактики заболеваний щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью.

По данным литературы, заболевания щитовидной железы, в том числе эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью, субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности, диагностируют чаще у подростков и лиц женского пола [3], однако анализ однофакторных логистических моделей не позволил выделить пол и возраст в качестве предикторов формирования тиреоидной патологии, ассоциированной с йодной недостаточностью.

Перспективы дальнейших исследований мы видим в продолжении изучения проблемы на территориях, характеризующихся различной йодной обеспеченностью населения, в расширении выборки за счёт включения детей младшей возрастной группы, а также в сравнении результатов пальпаторного и ультразвукового исследования щитовидной железы с целью определения предикторов формирования тиреоидной патологии, показаний к осмотру детским эндокринологом и расширения декретированных сроков для профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних. Вопрос применения ультразвуковых методов диагностики гиперплазии щитовидной железы в качестве скрининга по данным релевантной литературы остаётся открытым, актуальных публикаций с высоким уровнем доказательности мы не нашли [27, 28].

Ограничения исследования. Ограничениями исследования являлись: оценка распространённости болезней щитовидной железы на примере одного субъекта Российской Федерации, ограниченная возрастная выборка, а именно отсутствие детей младше 5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования показали, что распространённость тиреоидной патологии, установленной по результатам статистической отчётности, в 4,8–38,6 раза ниже патологической поражённости, выявленной в ходе углублённых медицинских осмотров. Динамика распространённости болезней щитовидной железы и отдельных форм тиреоидной патологии у детей за период 2016–2020 гг. имеет тенденцию к снижению, в то вре-

мя как у подростков распространённость болезней щитовидной железы характеризуется стабильным уровнем, эндемического зоба – снижением, субклинического гипотиреоза вследствие йодной недостаточности – увеличением. Анализ однофакторной логистической регрессии не выявил гендерно-возрастных предикторов патологического повышения уровня ТТГ и объёма щитовидной железы. На йододефицитных территориях необходима разработка региональных медико-профилактических программ диагностики и профилактики заболеваний щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник*. М.: Росстат, 2019.
2. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Рыбакова А.А., Абдулхабирова Ф.М. и др. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат). *Consilium Medicum*. 2019; 21(4): 14-20. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190337
3. Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Кузнецова В.П. Динамика заболеваемости щитовидной железой среди детей в возрасте 0–17 лет в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020; (3): 341-356. doi: 10.24411/2312-2935-2020-00076
4. Герасимов Г.А. Печальная статистика. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015; 11(4): 6-12. doi: 10.14341/ket201546-12
5. Демичева Т.П., Шилова С.П. Статистический анализ распространённости болезней эндокринной системы в Пермском крае (по различным источникам информации). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2016; 2(48). doi: 10.21045/2071-5021-2016-48-2-3
6. Урманова Ю.М., Азимова Ш.Ш., Рихсиева Н.Т. Частота и структура заболеваний щитовидной железой у детей и подростков по данным обращаемости. *Международный эндокринологический журнал*. 2018; 14(2): 163-167. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130562
7. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., Косова С.А., Бондарь В.И., Волков И.М. Заболеваемость детского населения России (итоги комплексного медико-статистического исследования). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2012; (5): 21-26.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Минздравом России подготовлена инициатива о профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода*. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2019/03/26/11159-minzdravom-rossii-podgotovlena-initsiativa-o-profilaktike-zabolevaniy-svyazannyh-s-defitsitom-yoda> [дата доступа: 24.10.2021].

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (Источник: ИСС «КОДЕКС»).

9. Платонова Н.М., Трошина Е.А. Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт). *Consilium Medicum*. 2015; 17(4): 44-50.
10. Трошина Е.А., Рыбакова А.А., Куцев С.И., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Османова П.О. Информативность эпидемиологических показателей в оценке йодной обеспеченности населения (на примере регионов Российской Федерации). *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9(5): 367-372. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-367-372
11. *Пермский край в цифрах. 2019: Краткий статистический сборник*. Пермь: Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю; 2020.
12. Ежегодный экологический доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Пермского края». URL: <https://clck.ru/WcYmK> [дата доступа: 04.08.2021].
13. Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019; 15(2): 73-82. doi: 10.14341/ket10353
14. Кияев А.В., Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю., Королева Н.П., Боярский С.Н., Цвиренко С.В. Распространённость заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2007; 3(2): 33-38. doi: 10.14341/ket20073233-38
15. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: A review. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(10): 1008-1019. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486
16. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr*. 2019; 15(2): 124-134. doi: 10.1007/s12519-019-00230-w
17. Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M, Weidinger-Toth J, Podoba J, Hess S, et al. Updated provisional WHO/ICCIDD reference values for sonographic thyroid volume in iodine-replete school-age children. *IDD Newsletter*. 2001; 17(1): 12.
18. Дедов И.И. *Эндокринология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
19. Хотимченко С.А., Шарфетдинов Х.Х. О профилактике йододефицитных состояний. Сообщение 2. *Вопросы питания*. 2020; 89(3): 126-128. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10037
20. Vanderpump MP. Epidemiology of iodine deficiency. *Minerva Med*. 2017; 108(2): 116-123. doi: 10.23736/S0026-4806.16.04918-1
21. Щепин В.О., Томчук А.Л., Бабенко А.И., Бравве Ю.И. Модель и этапы социально-гигиенической оценки распространённости патологии среди населения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013; (4): 24-29.
22. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2018; 64(1): 21-37. doi: 10.14341/probl9308
23. Hybenova M, Hrda P, Procházková J, Stejskal V, Sterzl I. The role of environmental factors in autoimmune thyroiditis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31(3): 283-289
24. Лужецкий К.П., Цинкер М.Ю., Вековшина С.А. Структурно-динамический анализ эндокринной патологии на территориях Российской Федерации с различным уровнем и спектром загрязнения среды обитания. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНИСО*. 2017; 5(290): 7-11. doi: 10.35627/2219-5238/2017-290-5-7-11
25. Pasala P, Francis GL. Autoimmune thyroid diseases in children. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017; 12(2): 129-142. doi: 10.1080/17446651.2017.1300525
26. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Чикулаева О.А., Вагина Т.А. и др. Клинические рекомендации «Тиреоидиты у детей». *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2021; 17(3): 4-21. doi: 10.14341/ket12711
27. Zimmermann M, Saad A, Hess S, Torresani T, Chaouki N. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143(6): 727-731. doi: 10.1530/eje.0.1430727
28. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997; 126(3): 226-231. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00009

REFERENCES

1. *Healthcare in Russia. 2019: Statistical Collection*. Moscow: Rosstat; 2019. (In Russ.).
2. Melnichenko GA, Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Rybakova AA, Abdulkhabirova FM, et al. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: The current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). *Consilium Medicum*. 2019; 21(4): 14-20. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190337
3. Ogryzko E, Shelepova E, Kuznetsova V. Dynamics of thyroid gland incidence among children at the age of 0–17 years in the Russian Federation. *Current problems of health care and medical statistics*. 2020; (3): 341-356. (In Russ.). DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00076
4. Gerasimov GA. Sad statistics. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015; 11(4): 6-12. (In Russ.). doi: 10.14341/ket201546-12
5. Demicheva TP, Shilova SP. Statistical analysis of endocrine disorders prevalence in Perm territory (according to various sources of information). *Social aspects of population health*. 2016; 2(48). (In Russ.). doi: 10.21045/2071-5021-2016-48-2-3
6. Urmanova YuM, Azimova ShSh, Rikhsieva NT. Prevalence and structure of thyroid diseases in children and adolescents according to the data of appealability. *The International Journal of Endocrinology*. 2018; 14(2): 163-167. (In Russ.). doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130562
7. Baranov AA, Albitskiy VYu, Modestov AA, Kosova SA, Bondar VI, Volkov IM. The morbidity of children population in Russia: the outcomes of comprehensive medical statistical study. *Health Care of the Russian Federation*. 2012; (5): 21-26.
8. Ministry of Health of the Russian Federation. *The initiative on the prevention of diseases associated with iodine deficiency was prepared by the Ministry of Health of the Russian Federation*. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2019/03/26/11159-minzdravom-rossii-podgotovlena-initsiativa-o-profilaktike-zabolevaniy-svyazannyh-s-defitsitom-yoda> [date of access: 24.10.2021]. (In Russ.).
9. Platonova NM, Troshina EA. Iodine deficiency: Current status. *Consilium Medicum*. 2015; 17(4): 44-50. (In Russ.).
10. Troshina EA, Rybakova AA, Kutsev SI, Platonova NM, Panfilova EA, Osmanova PO. Epidemiological indicator value in the io-

dine availability assessment – evidence from the regions of the Russian Federation. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019; 9(5): 367–372. (In Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-367-372

11. *Perm region in numbers. 2019: A brief statistical collection*. Perm: Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Perm Territory, 2020. (In Russ.).

12. *Annual environmental report "On the status and environmental protection of the Perm Territory"*. URL: <https://clck.ru/wcymk> [date of access: 04.08.2021]. (In Russ.).

13. Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD. Iodine status of the population in Russia and the world: What do we have for 2019? *Clinical and experimental thyroidology*. 2019; 15(2): 73–82. (In Russ.). doi: 10.14341/ket10353

14. Kiyayev AV, Saveliev LI, Gerasimova LY, Koroleva NP, Boyarsky SN, Tsvirenko SV. The prevalence of thyroid disease in the children and teenagers in iodine-deficient region. *Clinical and experimental thyroidology*. 2007; 3(2): 33–38. (In Russ.). doi: 10.14341/ket20073233-38

15. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: A review. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(10): 1008–1019. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486

16. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr*. 2019; 15(2): 124–134. doi: 10.1007/s12519-019-00230-w

17. Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M, Weidinger-Toth J, Podobaj J, Hess S, et al. Updated provisional WHO/ICCIDD reference values for sonographic thyroid volume in iodine-replete school-age children. *IDD Newsletter*. 2001; 17(1): 12.

18. Dedov II. *Endocrinology: National Guide*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).

19. Khotimchenko SA, Sharafetdinov KhKh. On the prevention of iodine deficiency. Message 2. *Problems of Nutrition*. 2020; 89(3): 126–128. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-8833-2020-10037

20. Vanderpump MP. Epidemiology of iodine deficiency. *Minerva Med*. 2017; 108(2): 116–123. doi: 10.23736/S0026-4806.16.04918-1

21. Schepin VO, Tomtchuk AL, Babenko AI, Bravve YI. The model and stages of social hygienic evaluation of prevalence of pathology in population. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2013; (4): 24–29. (In Russ.).

22. Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Panfilov KO. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015. *Problems of Endocrinology*. 2018; 64(1): 21–37. (In Russ.). doi: 10.14341/probl9308

23. Hybenova M, Hrdá P, Procházková J, Stejskal V, Sterzl I. The role of environmental factors in autoimmune thyroiditis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31(3): 283–289.

24. Luzhetskiy KP, Tsinker MYu, Vekovshina SA. Structural and dynamic analysis of endocrine pathology in the Russian Federation with different levels of spectrum and environmental pollution. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2017; 5(290): 7–11. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2017-290-5-7-11

25. Pasala P, Francis GL. Autoimmune thyroid diseases in children. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017; 12(2): 129–142. doi: 10.1080/17446651.2017.1300525

26. Peterkova VA, Bezlepina OB, Nagaeva EV, Shiryayeva TY, Chikulaeva OA, Vadina TA, et al. Thyroiditis in children: Clinical guidelines. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021; 17(3): 4–21. (In Russ.). doi: 10.14341/ket12711

27. Zimmermann M, Saad A, Hess S, Torresani T, Chaouki N. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143(6): 727–731. doi: 10.1530/eje.0.1430727

28. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997; 126(3): 226–231. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00009

Сведения об авторах

Штина Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией комплексных проблем здоровья детей, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», e-mail: shtina_irina@fcrisk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>

Валина Светлана Леонидовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом гигиены детей и подростков, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», e-mail: doc.valina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>

Ивашова Юлия Анатольевна – врач ультразвуковой диагностики, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», e-mail: ivashova18@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5671-3953>

Устинова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; профессор кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета, ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: ustinova@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>

Эйфельд Дарья Александровна – кандидат биологических наук, заместитель директора по общим вопросам, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», e-mail: eisfeld@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>

Information about the authors

Irina E. Shtina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Complex Problems of Children's Health, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, e-mail: shtina_irina@fcrisk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>

Svetlana L. Valina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Hygiene of Children and Adolescents, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, e-mail: doc.valina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>

Yulia A. Ivashova – Ultrasound Specialist, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, e-mail: ivashova18@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5671-3953>

Olga Yu. Ustinova – Dr. Sc. (Med.), Deputy Medical Director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; Professor at the Department of Microbiology and Immunology of the Biological Faculty, Perm State National Research University, e-mail: ustinova@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>

Daria A. Eisfeld – Cand. Sc. (Biol.), Deputy Director for General Issues, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, e-mail: eisfeld@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>

**ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ. ОБСУЖДЕНИЕ СТАТЬИ
ЗАРУБИНА А.А., ФИЛИППОВА Е.С., ВАНЯРКИНОЙ А.С., ИВАНОВОЙ О.Г.,
ШИШКИНОЙ А.А. «СРАВНЕНИЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ И АППАРАТНОЙ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ
С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ», ОПУБЛИКОВАННОЙ
В ЖУРНАЛЕ ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2021; 6(1): 88-93.
DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.13**

**Щербак В.А.,
Кочерова В.В.**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия Минздрава
России» (672000, г. Чита, ул. Горького 39А,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Щербак Владимир Александрович,
e-mail: shcherbak2001@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлено обсуждение результатов наблюдения эффективности лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорождённых посредством аппаратной гипотермии, полученных группой исследователей (Зарубиным А.А. и соавт.), в сравнении с результатами отечественных и зарубежных авторов.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, неконтролируемая терапевтическая гипотермия, аппаратная терапевтическая гипотермия, новорождённые

Для цитирования: Щербак В.А., Кочерова В.В. Письмо в редакцию. Обсуждение статьи Зарубина А.А., Филиппова Е.С., Ваняркиной А.С., Ивановой О.Г., Шишкиной А.А. «Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией», опубликованной в журнале *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 88-93. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.13. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 118-121. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.14

Статья получена: 23.10.2021

Статья принята: 04.07.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

LETTER TO THE EDITOR. DISCUSSION OF THE ARTICLE BY A.A. ZARUBIN, E.S. FILIPPOV, A.S. VANYARKINA, O.G. IVANOVA, A.A. SHISHKINA "COMPARISON OF UNCONTROLLED AND DEVICE-INDUCED THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEWBORN INFANTS WITH HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY", PUBLISHED IN ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2021; 6(1): 88-93. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.13

ABSTRACT

**Shcherbak V.A.,
Kocherova V.V.**

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

The article presents a discussion of the study results of the effectiveness of treatment of newborns infants with hypoxic ischemic encephalopathy using device-induced therapeutic hypothermia which were obtained by a group of researchers (Zarubin A.A. et al.) in comparison with the results of Russian and foreign researchers.

Key words: hypoxic ischemic encephalopathy, uncontrolled therapeutic hypothermia, device-induced therapeutic hypothermia, newborns

Corresponding author:
Vladimir A. Shcherbak,
e-mail: shcherbak2001@mail.ru

For citation: Shcherbak V.A., Kocherova V.V. Letter to the editor. Discussion of the article by A.A. Zarubin, E.S. Filippov, A.S. Vanyarkina, O.G. Ivanova, A.A. Shishkina "Comparison of Uncontrolled and Device-Induced Therapeutic Hypothermia in Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy", published in *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 88-93. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.13. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 118-121. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.14

Received: 23.10.2021
Accepted: 04.07.2022
Published: 06.09.2022

Учитывая высокую инвалидизацию детей после перенесённой интранатальной асфиксии, в настоящее время ведутся поиски эффективных методов нейропротекции. Медикаментозная терапия имеет ряд ограничений, связанных с незрелостью ферментных и метаболических механизмов у новорождённых, развитием полиорганных нарушений после перенесённой асфиксии, а также с возрастом пациента, рекомендованного инструкцией к препарату. Интенсивная симптоматическая терапия постасфиксических нарушений хотя и позволяет стабилизировать состояние, но не обладает нейропротекторными свойствами, что приводит к развитию неврологического дефицита в отдалённые периоды.

Внедрение в неонатальную практику в Российской Федерации (РФ) метода контролируемой аппаратной общей гипотермии получило распространение с 2019 г. после разработки клинических рекомендаций [1]. До этого, ввиду недоступности аппаратуры, использовалась «неаппаратная гипотермия». При выполнении этой методики проводилось общее охлаждение и контроль температуры тела до достижения целевых значений 33,5–34 °С. Однако сам термин «неконтролируемая терапевтическая гипотермия», приведённый А.А. Зарубиным и соавт. в заголовке статьи, помимо их работы, в научной литературе ранее не использовался. Другие авторы применяли различные обозначения метода – «пассивная» гипотермия, «неаппаратная», «низкотехнологичная» [2–4].

Об эффективности общей терапевтической гипотермии сообщалось во многих публикациях зарубежных авторов, в том числе, основанных на проведении метаанализа 6 исследований [2]. В то же время оценка эффективности аппаратной общей гипотермии в ближние и отдалённые сроки в субъектах РФ имела отражение в единичных публикациях. Частота неблагоприятных исходов, по данным ведущих перинатальных центров РФ, составляла от 8 до 15 % [1]. А.А. Задворнов и соавт. указали на недостаток низкотехнологичного метода общей гипотермии из-за сложности удержания целевого температурного коридора [3].

Особый интерес представляет оценка нейропротекторного эффекта при проведении гипотермии. В статье А.А. Зарубина неблагоприятные исходы в группе пациентов с пассивной неконтролируемой гипотермией зарегистрированы у 46,14 % (тяжёлые нарушения – 41,02 % и вегетативное состояние – 5,12 %), при проведении аппаратной общей гипотермии тяжёлые неврологические нарушения диагностированы у 8,33 % младенцев.

Однако в публикации сообщается об отсутствии летальных исходов в обеих группах, несмотря на рождение некоторых детей с оценкой 1 балл по шкале Апгар на первой минуте жизни и клинико-лабораторным подтверждением полиорганной недостаточности. Это противоречит данным литературы и клинической практике. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, проведённый J.L. Mathew et al. [5] показал, что терапевтическая гипотермия, при-

менявшаяся при гипоксически-ишемической энцефалопатии, снижала неврологическую инвалидность и развитие детского церебрального паралича. Однако её влияние на летальность было неясным. Более ранние работы, например, S. Shankaran et al. [6], сообщали, что применение гипотермии снижало летальность, однако J.L. Mathew et al. [5] указали, что это было связано с более низким методологическим уровнем предыдущих исследований. Также авторы последнего метаанализа не установили влияния гипотермии на уменьшение частоты судорог в неонатальном периоде и развитие эпилепсии в последующем.

На наш взгляд, внедрение высокоэффективного метода нейропротекции, основанного на зарубежном опыте, российских исследованиях, повсеместном оснащении аппаратной гипотермией, обучением персонала, разработкой сопутствующей терапии на основе доказательной медицины, позволит значительно улучшить неврологический прогноз у ребёнка, уменьшить социальную и экономическую нагрузку на семью и общество. Однако поскольку в различных работах приведены противоречивые данные о влиянии метода на летальность, то необходимо дальнейшее его изучение.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буров А.А., Горев В.В., Горелик К.Д., Дегтярева М.Г., Ионов О.В., Карпова А.Л. и др. *Терапевтическая гипотермия у новорождённых детей: клинические рекомендации. Руководство по перинатологии*. СПб.: Информ-Навигатор; 2019: 103-111.
2. Rivero-Arias O, Eddama O, Azzopardi D, Edwards DA, Strohm B, Campbell H. Hypothermia for perinatal asphyxia: Trial-based resource use and costs at 6–7 years. Randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019; 104(3): F285-F292. doi: 10.1136/archdischild-2017-314685
3. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В., Цой Е.Г. Низкотехнологичная общая лечебная гипотермия у детей с тяжёлой гипоксически-ишемической энцефалопатией на этапах роддома, транспортировки и специализированного учреждения. *Методические рекомендации. Мать и дитя в Кузбассе*. 2016; 65(2): 46-59.
4. Соколова К.Ю. Время начала лечебной гипотермии и течение гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорождённых. *Здоровье ребёнка*. 2020; 1(15): 36-41. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196756
5. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022; 12: 04030. doi: 10.7189/jogn.12.04030
6. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005; 353(15): 1574-1584. doi: 10.1056/NEJMcp050929

REFERENCES

1. Burov AA, Gorev VV, Gorelik KD, Degtyareva MG, Ionov OV, Karpova AL, et al. *Therapeutic hypothermia in newborns: clinical guidelines. Guide to Perinatology*. Saint Petersburg: Inform-Navigator Publishing House; 2019: 103-111. (In Russ.).
2. Rivero-Arias O, Eddama O, Azzopardi D, Edwards DA, Strohm B, Campbell H. Hypothermia for perinatal asphyxia: Trial-based resource use and costs at 6–7 years. Randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019; 104(3): F285-F292. doi: 10.1136/archdischild-2017-314685
3. Zadornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV, Tsoi EG. Low-tech general therapeutic hypothermia in children with severe hypoxic-ischemic encephalopathy at the stages of maternity hospital, transportation and specialized institution. Guidelines. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2016; 65(2): 46-59. (In Russ.).
4. Sokolova KYu. The time of the onset of therapeutic hypothermia and the course of hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term newborns. *Child's health*. 2020; 1(1S): 36-41. (In Russ.). doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196756
5. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022; 12: 04030. doi: 10.7189/jogh.12.04030
6. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005; 353(15): 1574-1584. doi: 10.1056/NEJMcp050929

Сведения об авторах

Щербак Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Кочерова Виктория Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: micropediatr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7720-7339>

Information about the authors

Vladimir A. Shcherbak – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Postgraduate Training Faculty, Chita State Medical Academy, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Victoria V. Kocherova – Cand. Sc. (Med.), Assistant Professor at the Department of Pediatrics of the Postgraduate Training Faculty, Chita State Medical Academy, e-mail: micropediatr@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7720-7339>

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PREVENTIVE MEDICINE

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ С УЧЁТОМ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Лисичкин А.Л.¹,
Сандаков Я.П.²

¹ Центр колопроктологии,
ООО «МЦ «Евромедсервис»
(614015, г. Пермь, ул. Пушкина, 7, Россия)

² Академия постдипломного образования
ФГБУ «Федеральный научно-клинический
центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских
технологий Федерального
медико-биологического агентства»
(125371, г. Москва, Волоколамское шоссе,
91, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Лисичкин Андрей Леонидович,
e-mail: euromedservis@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В статье приводится анализ особенностей организации колопроктологической помощи населению Пермского края с учётом региональных показателей заболеваемости, позволивший выявить ряд существенных недостатков. Отсутствует связь между объёмами оказываемой специализированной колопроктологической помощи и реальной потребностью населения. Выявлено, что 32,0 % колопроктологических пациентов проходят лечение у врачей других специальностей. В 2018 г. было зарегистрировано 47 172 случая колопроктологических заболеваний; в Пермском крае проведено только 30 900 амбулаторных специализированных приёмов (11,7 приёма на 1 тыс. нас.). Более половины (57,4 %) из них проведены в г. Пермь.

Цель исследования. Определение особенностей организации колопроктологической помощи населению Пермского края с учётом показателей заболеваемости.

Материалы и методы. Проведён анализ распространения среди взрослого населения Пермского края патологий, относящихся к профилю «колопроктология» по данным официальных статистических отчётов и отчёта главного специалиста края за 2018 г.

Результаты. За 2018 г. выполнено 3,9 ректороманоскопии на 1 тыс. нас. и 1,7 колоноскопии на 1 тыс. нас., что обусловило недостаточный уровень диагностики колопроктологических патологий. При этом выявленный за период 2004–2018 гг. значительный рост заболеваемости колоректальным раком (на 48,1 %) со среднегодовым темпом прироста за 15 лет, составившим 7,8 %, что превышает общероссийский показатель в 3 раза, требует изменения подходов к организации колопроктологической помощи, в т. ч. по вопросам ранней диагностики.

Заключение. Таким образом, в настоящее время в Пермском крае для повышения качества ранней диагностики колопроктологических, а особенно онкоколопроктологических заболеваний требуется оптимизация амбулаторной специализированной колопроктологической помощи. Предлагается реорганизация службы с целью организации первичного звена на базе амбулаторного центра колопроктологии со стационаром досуточного пребывания, отдельным или при колопроктологическом отделении ГКБ.

Ключевые слова: колопроктология, региональная заболеваемость, колопроктологическая заболеваемость, колоректальный рак, оптимизация

Статья поступила: 14.04.2022
Статья принята: 07.07.2022
Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Лисичкин А.Л., Сандаков Я.П. Особенности организации колопроктологической помощи населению с учётом региональных показателей заболеваемости. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 122-129. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.15

FEATURES OF THE ORGANIZATION OF COLOPROCTOLOGICAL CARE TO THE POPULATION TAKING INTO ACCOUNT REGIONAL INDICATORS OF INCIDENCE

Lisichkin A.L.¹,
Sandakov Ya.P.²

¹ Center for Coloproctology,
Medical Center "Euromedservice"
(Pushkina str. 7, Perm 614015,
Russian Federation)

² Academy of Postgraduate Education
of Federal Research and Clinical
Center of Specialized Medical Care
and Medical Technologies of FMBA
of Russia (Volokolamskoe highway 91,
Moscow 125371, Russian Federation)

Corresponding author:
Andrey L. Lisichkin,
e-mail: euromedservis@yandex.ru

ABSTRACT

Rationale. The article provides an analysis of the features of the organization of coloproctological care for the population of the Perm Territory, taking into account regional morbidity rates, which made it possible to identify a number of significant shortcomings. There is no connection between the volume of specialized coloproctological care provided and the real need of the population. It was revealed that 32.0 % of coloproctological patients are being treated by doctors of other specialties. In 2018, 47,172 cases of coloproctological diseases were registered, and only 30,900 specialized outpatient appointments were made in the region (11.7 appointments per 1,000 population). More than half of them (57.4 %) were held in Perm.

The aim of the study. Determination of the features of the organization of coloproctological care for the population of the Perm Territory, considering the incidence rates. **Materials and methods.** An analysis was made of the distribution among the adult population of the Perm Territory of pathologies related to the profile of coloproctology according to official statistical reports and the report of the chief specialist of the region for 2018.

Results. In 2018, 3.9 sigmoidoscopies per 1,000 population were performed and 1.7 fibrocolonoscopies per 1,000 population, which led to an insufficient level of diagnosis of coloproctological pathologies. At the same time, identified for the period 2004–2018, a significant increase in the incidence of colorectal cancer (by 48.1 %), with an average annual growth rate over 15 years of 7.8 %, which is 3 times higher than the national figure, requires a change in approaches to the organization of coloproctological care, incl. for early diagnosis.

Conclusion. Thus, in order to improve the quality of early diagnosis of coloproctological, and especially onco-coloproctological diseases, it is required to optimize the outpatient specialized coloproctological care in the Perm region. It is proposed to reorganize the service with the aim of organizing a primary link on the basis of an outpatient coloproctology center with a daily stay hospital, separate or at the coloproctology department of the City Clinical Hospital.

Key words: coloproctology, regional morbidity, coloproctological morbidity, colorectal cancer, optimization

Received: 14.04.2022
Accepted: 07.07.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Lisichkin A.L., Sandakov Ya.P. Features of the organization of coloproctological care to the population taking into account regional indicators of incidence. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 122-129. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.15

ОБОСНОВАНИЕ

Исключительное значение в жизни каждого человека и общества в целом имеет здоровье. Уровень развития медицины является одним из основных индикаторов успешности государственной политики в развитых странах мира. Собственно, средняя продолжительность жизни, доступность лекарственных средств и качество медицинских услуг определяют то, насколько власть ответственно относится к своим обязанностям перед гражданами, а также детерминируют правильность её движения на пути к реализации действенной политики внутреннего благосостояния страны. Исходя из этого, на наш взгляд, вопросы, связанные с охраной здоровья, его сохранением или улучшением, значимы и нуждаются в особом научном внимании.

Правительства многих стран европейского региона, входящие в состав Всемирной организации здравоохранения, постоянно анализируют свои системы здравоохранения, оценивая целесообразность используемых ими подходов к финансированию процессов организации оказания медицинской помощи. Между тем, по нашему мнению, модернизация системы здравоохранения по своему содержанию должна осуществляться как в нормативно-правовом, экономическом, так и в организационном направлениях. Ведь результативность мер по трансформации системы здравоохранения оценивается не только по показателям краткосрочных сбережений средств из государственного бюджета на развитие медицинской отрасли, но и по показателям способности в долгосрочной перспективе улучшить здоровье всего населения.

Особое внимание необходимо уделять вопросам оказания специализированной медицинской помощи. В последние годы наблюдается тенденция к возрастанию заболеваемости злокачественными новообразованиями ободочной и прямой кишки, в связи с чем перед колопроктологической службой стоит задача повышения эффективности её работы путём проведения организационных мероприятий, включающих внедрение новых методов диагностики, а также специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи [1, 2].

Колоректальный рак (КРР) – третий по частоте диагностирования злокачественных новообразований (ЗНО) и четвертая ведущая причина в мире смерти от рака. Ежегодно регистрируется более 1,85 млн случаев заболеваний КРР и 850 тысяч случаев смерти [3–6]. У 20 % пациентов с новым диагнозом КРР метастазы имеются уже при поступлении, а еще у 25 % пациентов с локализованным заболеванием они развиваются позже. Среди пациентов с диагностированным метастатическим колоректальным раком после 1 года выживают от 70 до 75 % пациентов, через 3 года – от 30 до 35 %, через 5 лет с момента постановки диагноза – менее 20 % [7, 8].

Современные демографические прогнозы демонстрируют, что к 2030 г. глобальное бремя КРР увеличится на 60 % до более чем 2,2 млн новых случаев и 1,1 млн смертей от рака в год [4].

Распределение бремени КРР широко варьирует в мировом масштабе: более 2/3 всех случаев и около 60 % всех смертей происходят в странах с высоким или очень высоким индексом человеческого развития [5, 9].

Возрастающее число пациентов с заболеваниями колопроктологического профиля, в т. ч. с онкологическими заболеваниями, диктует необходимость в разработке и проведении мероприятий по улучшению качества медицинской помощи данной категории пациентов. Разработка и внедрение данных мер невозможны без тщательного изучения ресурсной базы и анализа заболеваемости и обращаемости за колопроктологической помощью [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение особенностей организации колопроктологической помощи населению Пермского края с учётом показателей заболеваемости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён анализ распространения среди взрослого населения Пермского края патологий, относящихся к профилю колопроктологии по данным официальных статистических отчётов и отчёта главного специалиста края за 2018 г. Статистический анализ выполнялся с использованием статистического пакета Statistica 12 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Население Пермского края составляет 2,6 млн человек. В 2018 г. зафиксировано 47 172 случая заболеваний колопроктологического профиля, из которых 6638 (14,1 %) случаев составил геморрой; 837 (1,8 %) – острый и хронический парапроктит; 1084 (2,3 %) – доброкачественные новообразования (ДНО), в т. ч. полипы, 1784 (3,8 %) – колоректальный рак (КРР).

Колопроктологическая заболеваемость в 2018 г. составила 18,07 случая на 1 тыс. нас., за период с 2004 по 2018 г. выявлено её снижение на 20,6 %. Заболеваемость неонкологическими колопроктологическими патологиями профиля за 15-летний период снизилась на 27,5 % и составила 14,93 случая на 1 тыс. нас. в 2018 году. Среди неонкологических патологий наиболее часто выявлялся геморрой (14,1 %) – 5,4 случая на 1 тыс. нас., заболеваемость которым с 2004 г. снизилась на 47,2 %.

Заболеваемость парапроктитом в 2018 г. составила 0,2 случая на 1 тыс. нас.; выявлено её снижение на 21,68 % с 2004 года. Частота ДНО колопроктологического профиля в 2018 г. составила 1,16 случая на 1 тыс. нас., при этом отсутствовала тенденция к росту или снижению заболеваемости (среднегодовой прирост за 15 лет – на уровне 0,1 %).

Вместе с тем заболеваемость КРР в 2018 г. составила 3,14 случая на 1 тыс. нас. и характеризовалась значительным увеличением (на 48,1 %) за период 2004–2018 гг.; среднегодовой темп прироста за 15 лет составил 7,8 %, что в 3 раза выше общероссийского показателя (2,47 %; $p < 0,05$).

Колопроктологическая служба Пермского края представлена 8 колопроктологическими кабинетами амбулаторно-поликлинических медицинских организаций и Городской клинической больницы № 2 им. Ф.Х. Граля (традиционная система), а также городского колопроктологического (амбулаторного) центра (ГКЦ) со стационаром досуточного пребывания, который также включает в себя эндоскопическую и колопроктологическую службы.

В 2018 г. число зарегистрированных в колопроктологических кабинетах заболеваний составило 1764 (3,8 %) случая. Укомплектованность колопроктологами в амбулаторно-поликлинических медицинских организациях Пермского края в 2018 г. составила 87,18 %. Из 9 специалистов-колопроктологов 88,89 % (8 человек) имеют сертификат специалиста; 77,78 % (7 человек) – стаж работы более 5 лет; 44,44 % (4 человека) – высшую, 22,22 % (2 человека) – первую квалификационную категорию.

За 2018 г. в крае проведено 30 900 амбулаторных колопроктологических приёмов, что составляет 11,7 приёма на 1 тыс. нас. Колопроктологами амбулаторно-поликлинического звена в течение исследуемого периода выполнено 10 324 ригидных ректоскопии (3,9 процедуры на 1 тыс. нас.) и 4582 колоноскопии (1,5 процедуры на 1 тыс. нас.).

На амбулаторный приём обратились 842 (47,7 %) пациента с диагнозом геморрой, 514 (29,1 %) – с ДНО толстой кишки, 247 (14,0 %) – с колоректальным раком. Число обращений при геморроидальной болезни в 2018 г. составило 425,87 на 100 тыс. нас., что в 1,4 раза превышает средний показатель по РФ (304,9 на 100 тыс. нас.).

Хирургическая активность колопроктологических кабинетов в 2018 г. была на уровне 4,7 % (83 пациента) (табл. 1).

Стационарная колопроктологическая помощь в Пермском крае оказывается ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 2 им. Ф.Х. Граля», где за 2018 г. находились на лечении 1150 человек, из которых прооперировано 1138 (98,9 %). Среднегодовое количество коек колопроктологической службы – 40, обеспеченность проктологическими койками на 100 тыс. нас. составила 1,11, что значительно ниже общероссийского показателя – 2,69 ($p < 0,05$). Среднее число дней использования койки в году – 185,9, оборот койки – 29 чел. при плановом нормативе 20–24 чел.

Штат колопроктологов в учреждении в 2018 г. составил 4 специалиста (100%-я укомплектованность), из которых 3 (75 %) колопроктолога имели стаж работы более 20 лет и высшую категорию и 1 (25 %) специалист – стаж менее 5 лет.

Наиболее часто у госпитализированных пациентов диагностировали: ДНО толстой кишки, в т. ч. полипы – у 452 (39,3 %) пациентов, злокачественные новообразования – у 193 (16,8 %) пациентов, геморрой различной степени – у 169 (14,7 %) пациентов, анальные трещины – у 113 (9,8 %) пациентов (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1
ХИРУРГИЧЕСКАЯ РАБОТА КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ КАБИНЕТОВ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ В ПЕРМСКОМ КРАЕ В 2018 Г.

Название операций	Абс.	%
Геморроидэктомия	0	0,0
Тромбэктомия	12	14,5
Склерозирование геморроидальных узлов	0	0,0
Лигирование геморроидальных узлов	0	0,0
Иссечение анальной трещины	0	0,0
Удаление анального полипа	5	6,0
Удаление полипа прямой кишки	64	77,1
Иссечение эпителиального копчикового хода	0	0,0
Иссечение доброкачественных образований перианальной кожи	0	0,0
Иссечение свища прямой кишки	2	2,4
Вскрытие острого парапроктита	0	0,0
Всего	83	100,0

TABLE 1
SURGICAL WORK OF COLOPROCTOLOGY ROOMS ON AN OUTPATIENT BASIS IN THE PERM REGION IN 2018

ТАБЛИЦА 2
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЁННЫЕ НОЗОЛОГИИ
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ (N = 920) В ОТДЕЛЕНИЕ
КОЛОПРОКТОЛОГИИ В 2018 г.

TABLE 2
THE MOST COMMON NOSOLOGIES IN HOSPITALIZED
(N = 920) IN THE DEPARTMENT OF COLOPROCTOLOGY
IN 2018

Нозология	Абс.	%
ДНО толстой кишки	452	39,3
Злокачественные новообразования	193	16,8
Геморрой	169	14,7
Анальная трещина	113	9,8

Представленные в таблице заболевания составили 80,6 % случаев от всех нозологий у госпитализированных в отделение колопроктологии больных. Оперативное лечение в колопроктологическом отделении ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля в 2018 г. было проведено 1138 госпитализированным; хирургическая активность составила 98,9 % (табл. 3).

Удаление геморроидальных узлов проведено 159 (94,1 %) пациентам, эндоскопическое удаление полипа толстой кишки, анального канала было – 381 (84,3 %) пациенту; 167 из 193 госпитализированных (86,5 %) с колоректальным раком выполнены 44 различных хирургических вмешательства (резекция части кишечника, колостомия, бужирование, удаление полипа и т. д.).

В последние годы особое внимание уделяется внедрению высокотехнологичной медицинской помощи

ТАБЛИЦА 3
ХИРУРГИЧЕСКАЯ РАБОТА КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ ГКБ № 2 ИМ. Ф.Х. ГРАЛЯ В 2018 Г.

TABLE 3
SURGICAL WORK OF THE COLOPROCTOLOGICAL
DEPARTMENT OF THE CITY CLINICAL HOSPITAL NO. 2
NAMED AFTER F.K. GRAL IN 2018

Название операций	Число операций		Средний койко-день после операции
	Абс.	%	
Операции при геморрое	159	14,0	4
Операции при свищах прямой кишки	55	4,8	6
Операции при анальной трещине	105	9,2	3
Операции при эпителиальном копчиковом ходе	57	5,0	5
Операции при полипах прямой и ободочной кишки	146	12,8	4
Передняя резекция прямой кишки	129	11,3	12
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	5	0,4	11
Экстирпация прямой кишки	16	1,4	12
Колпроктэктомия	14	1,2	22
Субтотальная резекция ободочной кишки	99	8,7	12
Гемиколэктомия	112	9,8	10
Резекция сигмовидной кишки	105	9,2	12
Резекция илеоцекального отдела	1	0,1	11
Резекция поперечно-ободочной кишки	43	3,8	10
Резекция кишки, несущей свищ	5	0,4	10
Наложение обходных анастомозов	2	0,2	12
Восстановление непрерывности толстой кишки после операции Гартмана	16	1,4	14
Операции при выпадении прямой кишки	2	0,2	8
Ликвидация колостомы	35	3,1	8
Ликвидация илеостомы	12	1,1	9
Реконструкция колостомы	3	0,3	8
Ликвидация параколостомической грыжи	3	0,3	7
Операции при остром парапроктите	14	1,2	9
Итого	1138	100,0	219

(ВМП). За исследуемый период в колопроктологическом отделении ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля было проведено 59 оперативных вмешательств с применением ВМП, что составило 5,2 % от всех операций (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ПРИМЕНЕНИЕМ ВМП В КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ГКБ № 2 ИМ. Ф.Х. ГРАЛЯ В 2018 г.

TABLE 4

SURGICAL INTERVENTIONS USING HIGH-TECH MEDICAL CARE IN THE COLOPROCTOLOGY DEPARTMENT OF CITY CLINICAL HOSPITAL NO. 2 NAMED AFTER F.K. GRAL IN 2018

Название операций	Число операций	
	Абс.	%
Восстановление непрерывности толстой кишки после операции Гартмана	12	20,3
Ликвидация колостомы	35	59,4
Ликвидация илеостомы	12	20,3
Всего	59	100

Более чем половине пациентов (35 (59,4 %) человек) при применении ВМП выполнялась ликвидация колостомы; восстановление непрерывности толстой кишки после операции Гартмана и ликвидация илеостомы выполнены 12 (20,3 %) и 12 (20,3 %) пациентам соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведённый анализ особенностей организации колопроктологической помощи населению Пермского края с учётом показателей заболеваемости выявил ряд существенных недостатков. Отсутствует связь между объёмами оказываемой специализированной колопроктологической помощи и реальной потребностью населения.

Выявлено, что около трети (32,0 %) колопроктологических пациентов проходят лечение у врачей других специальностей. При том, что в 2018 г. было зарегистрировано 47 172 случая колопроктологических заболеваний, в крае проведено только 30 900 амбулаторных специализированных приёмов (11,7 приёма на 1 тыс. нас.). Более половины (57,4 %) из них проведены в г. Пермь.

За 2018 г. всего выполнено 10 324 ректороманоскопии (3,9 процедуры на 1 тыс. нас.) и 4582 колоноскопии (1,7 процедуры на 1 тыс. нас.), что обусловило недостаточный уровень диагностики колопроктологических патологий. При этом выявленный за период 2004–2018 гг. значительный рост заболеваемости колоректальным раком (на 48,1 %) со среднегодовым темпом прироста за 15 лет 7,8 %, что превышает общероссийский показатель в 3 раза, требует изменения подходов к организа-

ции колопроктологической помощи, в т. ч. по вопросам ранней диагностики.

Следует отметить высокие показатели диагностики в Пермском крае колоректального рака на терминальных стадиях. Так, в 2018 г. 26,8 % случаев ЗНО ободочной кишки были выявлены на IV стадии заболевания, а 20,7 % случаев ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса – на III–IV стадиях.

Анализ работы единственного специализированного колопроктологического отделения в Пермском крае (ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля) продемонстрировал недостаточное обеспечение населения специализированными койками (показатель обеспеченности составляет 1,11, что статистически значимо ($p < 0,05$) ниже общероссийского показателя – 2,69), а также его перегруженность (оборот койки – 29 чел. при плановом нормативе 20–24 чел.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент главными трендами системы организации здравоохранения являются повышение роли первичного звена здравоохранения, повышение доступности и качества оказываемых медицинских услуг, усиление контроля качества медицинской помощи [11, 12].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и согласно «Стратегии структурно-организационной реформы здравоохранения РФ», во всех профилях медицинской помощи осуществляется работа по переходу на систему поэтапного её оказания. Традиционная двухуровневая система «поликлиника – стационар» переходит на трёхуровневую, рекомендованную ВОЗ.

При этом формирование трёхуровневой системы требует разработать нормативную, теоретическую и практическую модель обеспечения, интегрированную в современную систему здравоохранения, которая обеспечит надёжность взаимодействия подразделений и служб, а также стандартизацию их работы [13–15].

Важнейшая роль в организации колопроктологической службы отводится анализу уровня заболеваемости и обращаемости населения, расширению объёма помощи в амбулаторных условиях, внедрению скрининга ранней диагностики КРР.

Необходимо внести изменения в порядок оказания колопроктологической помощи, разработать и внедрить медицинские стандарты и клинические рекомендации в диагностике и лечении заболеваний данного профиля. Требуется усовершенствовать формы статистической отчётности и на основании полученных данных уточнить потребности в колопроктологических койках и кабинетах. Также с целью повышения эффективности использования коечного фонда и улучшения качественных показателей его работы необходимо увеличить число хирургических вмешательств на базе центров колопроктологии.

В настоящее время остаются не до конца изученными факторы, влияющие на уровень развития колопроктологической службы в конкретном субъекте РФ.

Это определяет актуальность анализа особенностей организации колопроктологической службы.

Данные официальной статистики могут отличаться от фактических данных, так как большое число колопроктологов работают в коммерческих медицинских центрах, которые крайне неохотно делятся своей информацией и часто избегают сотрудничества с главными внештатными специалистами, что крайне негативно сказывается на организации колопроктологической службы в целом [16].

Недостаток специалистов обсуждаемого профиля заставляет пациентов обращаться за консультацией к хирургам. Хотя часть из них имеют сертификат специалиста по колопроктологии, данная ситуация всё равно оказывает негативное влияние на качество предоставляемой медицинской помощи и приверженность клиническим рекомендациям. Об этом свидетельствует тот факт, что при отсутствии амбулаторного приёма колопроктолога в г. Севастополе, Карачаево-Черкесской Республике и Мурманской области доля экстренной госпитализации по поводу ГБ в данных субъектах достигала 55,61 и 47% соответственно, в то время как среднероссийский показатель составлял 44% [10].

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что на данный момент структура колопроктологической службы Пермского края характеризуется недостаточной доступностью и эффективностью. В настоящее время в регионе даже ригидная ректоскопия на амбулаторном приёме не является рутинной процедурой каждого первичного колопроктологического приёма, не говоря уже о колоноскопии, что существенно влияет на частоту выявления ДНО и ЗНО. Недостаточное число ректороманоскопий и колоноскопий на 1 тыс. нас. обуславливает трудности ранней диагностики новообразований колопроктологического профиля. Важной проблемой также является недостаточность в колопроктологических кабинетах диагностического оборудования.

Таким образом, в настоящее время в Пермском крае для повышения качества ранней диагностики колопроктологических и особенно онкоколопроктологических заболеваний требуется оптимизация амбулаторной специализированной колопроктологической помощи.

Наши наблюдения позволяют утверждать, что необходима разработка более чёткого алгоритма раннего выявления заболеваний на амбулаторном уровне. Традиционная модель оказания амбулаторной колопроктологической помощи (кабинеты в поликлиниках) не эффективна даже в диагностике, так как не имеет своей эндоскопической и анестезиологической службы, что существенно влияет на объём и качество необходимых исследований. Предлагается реорганизация службы с целью организации первичного звена на базе амбулаторного центра колопроктологии со стационаром досугочного пребывания, отдельного или при колопроктологическом отделении ГКБ.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шелыгин Ю.А., Веселов А.В., Сербина А.А. Основные направления организации специализированной колопроктологической помощи. *Колопроктология*. 2017; 1(59): 76-81. doi: 10.33878/2073-7556-2017-0-1-76-81
2. Сербина А.А., Веселов А.В. Необходимость оптимизации колопроктологической службы в Российской Федерации. *Клинический опыт Двадцатки*. 2014; 24(4): 49-56.
3. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021; 157: 308-347. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.039
4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017; 66(4): 683-691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018; 103: 356-387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005
6. Currais P, Rosa I, Claro I. Colorectal cancer carcinogenesis: From bench to bedside. *World J Gastrointest Oncol*. 2022; 14(3): 654-663. doi: 10.4251/wjgo.v14.i3.654
7. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review. *JAMA*. 2021; 325(7): 669-685. doi: 10.1001/jama.2021.0106
8. Bien J, Lin A. A review of the diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer. *JAMA*. 2021; 325(23): 2404-2405. doi: 10.1001/jama.2021.6021
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
10. Веселов А.В., Омельяновский В.В., Шелыгин Ю.А., Витько А.В., Кашников В.Н., Ташкинов Н.В., и др. Оценка параметров основных показателей колопроктологической помощи, оказанной взрослому населению субъектов Дальневосточного федерального округа за 2016–2018 годы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13(3): 240-250. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.038
11. Федяев Д.В., Гостищев Р.В., Лемешко В.А., Ивахненко О.И. Обзор существующих возможностей и ограничений программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019; 12(3): 221-229.
12. Федяев Д.В., Лукьянцева Д.В., Игнатьева В.И. Подходы к конкретизации Программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2017; 1(27): 15-22.
13. Билалов Ф.С. Перспективы консультативно-диагностической службы. *Наука сегодня: вызовы и решения: сборник научных трудов*. 2018: 121-122.
14. Kisekka V, Giboney JS. The effectiveness of health care information technologies: Evaluation of trust, security beliefs, and privacy as determinants of health care outcomes. *J Med Internet Res*. 2018; 20(4): e107. doi: 10.2196/jmir.9014

15. Гусева Н.К., Соколов В.А., Соколова И.А., Даютова М.В. Социальные последствия снижения доступности и качества амбулаторно-поликлинической помощи на уровне субъекта Российской Федерации. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013; 2: 51-52.

16. Веселов А.В., Омеляновский В.В., Кашников В.Н., Ташкинов Н.В., Калашников А.А., Адаев А.М., и др. Возможности повышения эффективности диагностики и лечения новообразований ободочной и прямой кишки (на примере работы Хабаровского краевого колопроктологического центра). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020; 2: 28-32.

REFERENCES

1. Shelygin YuA, Veselov AV, Serbina AA. Main directions of organization of a specialized coloproctological medical care. *Koloproktologia*. 2017; 1(59): 76-81. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2017-0-1-76-81

2. Serbina AA, Veselov AV. Necessity in optimization of coloproctological service in the Russian Federation. *Klinicheskiy opyt Dvadsatki*. 2014; 24(4): 49-56. (In Russ.).

3. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021; 157: 308-347. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.039

4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017; 66(4): 683-691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912

5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018; 103: 356-387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005

6. Currais P, Rosa I, Claro I. Colorectal cancer carcinogenesis: From bench to bedside. *World J Gastrointest Oncol*. 2022; 14(3): 654-663. doi: 10.4251/wjgo.v14.i3.654

7. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review. *JAMA*. 2021; 325(7): 669-685. doi: 10.1001/jama.2021.0106

8. Bien J, Lin A. A review of the diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer. *JAMA*. 2021; 325(23): 2404-2405. doi: 10.1001/jama.2021.6021

9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-424. doi: 10.3322/caac.21492

10. Veselov AV, Omelyanosvkiy VV, Shelygin YuA, Vitko AV, Kashnikov VN, Tashkinov NV, et al. Parameters for evaluating the main indicators of coloproctological care in the adult population in the subjects of the far Eastern Federal District in 2016–2018. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13(3): 240-250. (In Russ.). doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.038

11. Fedyaev DV, Gostishchev RV, Lemeshko VA, Ivakhnenko OI. Overview of the existing opportunities and limitations of the state guarantees program for provision of free medical care to citizens. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019; 12(3): 221-229. (In Russ.).

12. Fedyaev DV, Lukyantseva DV, Ignatyeva VI. Approaches to concretization of the program of state guarantees for free medical care for Russian citizens. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2017; 1(27): 15-22. (In Russ.).

13. Bilalov FS. Prospects for consultative and diagnostic service. *Nauka segodnya: vyzovy i resheniya: sbornik nauchnykh trudov*. 2018: 121-122. (In Russ.).

14. Kisekka V, Giboney JS. The effectiveness of health care information technologies: Evaluation of trust, security beliefs, and privacy as determinants of health care outcomes. *J Med Internet Res*. 2018; 20(4): e107. doi: 10.2196/jmir.9014

15. Guseva NK, Sokolov VA, Sokolova IA, Dayutova MV. Social consequences of the decrease in the availability and quality of outpatient care at the level of the constituent of the Russian Federation. *Health Care of the Russian Federation*. 2013; 2: 51-52. (In Russ.).

16. Veselov AV, Omelyanosvkiy VV, Kashnikov VN, Tashkinov NV, Kalashnikov AA, Adayev AM, et al. Opportunities for increasing the efficacy of diagnostics and treatment of colorectal neoplasms (experience of Khabarovsk regional coloproctological center). *Far East Medical Journal*. 2020; 2: 28-32. (In Russ.).

Сведения об авторах

Лисичкин Андрей Леонидович – кандидат медицинских наук, директор, Центр колопроктологии, ООО «МЦ «Евромедсервис», e-mail: euromedservis@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9159-6895>

Сандаков Яков Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инновационного медицинского менеджмента, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6735-9734>

Information about the authors

Andrey L. Lisichkin – Cand. Sc. (Med.), Director, Center for Coloproctology, Medical Center “Euromedservice”, e-mail: euromedservis@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9159-6895>

Yakov P. Sandakov – Dr. Sc. (Med), Professor at the Department of Innovative Medical Management, Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia, e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6735-9734>

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОСТЕОПОРОЗА У ЖИТЕЛЕЙ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ КЫРГЫЗСТАНА

Тагаев Т.Ж.,
Иманалиева Ф.Э.,
Маматов С.М.,
Маришбек кызы Э.,
Тагаева Б.Т.

Кыргызская государственная
медицинская академия имени
И.К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек,
ул. Ахунбаева, 92, Кыргызская
Республика)

Автор, ответственный за переписку:
Маматов Сагынали Мурзаевич,
e-mail: s.480077@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Остеопороз – наиболее частое метаболическое заболевание костей. Однако, поскольку оно протекает бессимптомно, его нельзя диагностировать до тех пор, пока не произойдёт клиническое событие, такое как перелом.

Цель исследования. Изучение частоты остеопении и остеопороза в старшей возрастной группе населения Кыргызстана с помощью проведения ультразвуковой костной денситометрии.

Материал и методы исследования. Всего обследовано 1988 человек (1105 женщин, 883 мужчины). По возрасту пациенты были распределены на три группы: 40–59 лет, 60–74 года и 75–90 лет. Для измерения минеральной плотности костной ткани использовали портативный ультразвуковой костный денситометр SONOST-3000 (Республика Корея).

Результаты исследования. Распространённость остеопороза, остеопении и нормальной минеральной плотности костной ткани составили в первой возрастной группе 20,9%, 40,0% и 39,1%; во второй группе – 30,2%, 38,9% и 30,9%, в третьей – 39,9%, 34,9% и 25,2% соответственно. Частота остеопороза увеличивалась с возрастом и была зависима от пола – чаще встречалась у женщин ($p < 0,05$ и $p < 0,041$ соответственно). Вероятность развития остеопороза была ниже у пациентов с более высокой массой тела ($p < 0,002$). Курение плохо сказывалось на показателях плотности костной ткани ($p < 0,001$), физические упражнения, наоборот, сдерживали развитие остеопороза ($p < 0,001$). Употребление алкоголя и чая на развитие остеопороза в нашем исследовании никак не влияло ($p = 0,421$ и $p = 0,387$ соответственно).

Выводы. Изучение остеопороза с эпидемиологической точки зрения обнаружило у жителей Кыргызстана более высокую, чем ожидалось, частоту остеопороза по данным денситометрии. Необходимы дальнейшие масштабные исследования по всей стране, которые помогут разобраться в исходе низкой минеральной плотности костной ткани в популяции жителей Кыргызстана.

Ключевые слова: остеопенический синдром, остеопороз, ультразвуковая костная денситометрия, лица пожилого и старческого возраста, Кыргызская Республика

Статья получена: 13.01.2022
Статья принята: 07.06.2022
Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Тагаев Т.Ж., Иманалиева Ф.Э., Маматов С.М., Маришбек кызы Э., Тагаева Б.Т. Распространённость остеопенического синдрома и остеопороза у жителей старшей возрастной группы Кыргызстана. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 130-137. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.16

PREVALENCE OF OSTEOPENIC SYNDROME AND OSTEOPOROSIS AMONG RESIDENTS OF THE OLDER AGE GROUP OF KYRGYZSTAN

Tagaev T.J.,
Imanalieva F.E.,
Mamatov S.M.,
Marishbek Kyzy E.,
Tagaeva B.T.

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical
Academy (Akhunbayeva str. 92,
Bishkek 720020, Kyrgyz Republic)

Corresponding author:
Sagynali M. Mamatov,
e-mail: s.480077@mail.ru

ABSTRACT

Osteoporosis is the most common metabolic bone disease. However, because it is asymptomatic, it cannot be diagnosed until a clinical event such as a fracture occurs. It is osteoporotic fractures, not osteoporosis itself, that lead to noticeable clinical and economic consequences.

The aim. To study the frequency of osteopenia and osteoporosis in the older age group of the population of Kyrgyzstan using ultrasound bone densitometry.

Materials and methods. A total of 1988 people were examined – 1105 women, 883 men. By age, the patients were divided into three age groups: 40–59, 60–74 and 75–90 years old. A portable ultrasonic bone densitometer SONOST-3000 (South Korea) was used to measure bone mineral density.

Results. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and normal bone mineral density in the first age group was 20.9%, 40.0% and 39.1%; in the second group – 30.2%, 38.9% and 30.9%, and in the third group – 39.9%, 34.9% and 25.2%, respectively. The incidence of osteoporosis increased with age and was gender-dependent – more common in women ($p < 0.05$ and $p < 0.041$, respectively). The probability of developing osteoporosis was lower in patients with a higher body weight ($p < 0.002$). Smoking had a bad effect on bone density ($p < 0.001$), physical exercise, on the contrary, inhibited the development of osteoporosis ($p < 0.001$). The use of alcohol and tea had no effect on the development of osteoporosis in our study ($p = 0.421$, $p = 0.387$, respectively).

Conclusions. The study of osteoporosis from an epidemiological point of view in Kyrgyz residents revealed a higher-than-expected incidence of osteoporosis according to densitometry. Further large-scale studies are needed throughout the country, which will help to understand the outcome of low bone mineral density in the population of Kyrgyz residents.

Key words: osteopenic syndrome, osteoporosis, ultrasound bone densitometry, bone mineral density, Kyrgyz Republic

Received: 13.01.2022
Accepted: 07.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Tagaev T.J., Imanalieva F.E., Mamatov S.M., Marishbek Kyzy E., Tagaeva B.T. Prevalence of osteopenic syndrome and osteoporosis among residents of the older age group of Kyrgyzstan. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 130-137. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.16

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз – это глобальная проблема общественного здравоохранения, от которой страдают более 200 млн человек во всём мире. Это заболевание, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением костной архитектуры, приводящим к снижению прочности скелета и повышенной предрасположенности к переломам [1]. Остеопороз имеет клинические последствия и значим для общественного здравоохранения из-за смертности, заболеваемости и стоимости медицинской помощи, связанной с остеопоротическими переломами [2]. Ежегодно во всём мире происходит около 1,6 млн переломов шейки бедра, а к 2050 г. заболеваемость вырастет до 6,3 млн, причём значительный рост прогнозируется за пределами Европы и США [3].

По данным Европейского проспективного исследования остеопороза (EPOS, European Vertebral Osteoporosis Study), распространённость остеопороза составляет 15 % у женщин в возрасте от 50 до 60 лет и 45 % у женщин старше 70 лет. У мужчин распространённость, оценённая в EPOS, составляла 2,4 % в возрасте от 50 до 60 лет и 17 % в возрасте старше 70 лет [4]. Главной отличительной чертой остеопороза остаётся отсутствие клинически значимых событий, и он часто остаётся не выявленным до тех пор, пока не произойдёт перелом или не будет проведён скрининговый тест [2, 3].

Остеопенический синдром в Кыргызстане до сих пор относится к разряду малоизученных. Нет единых подходов к профилактике и лечению, имеются разногласия и по различным аспектам диагностики. В последние годы в Кыргызстане предприняты попытки изучения эпидемиологии остеопении и остеопороза. Так, в 2020 г. сотрудниками кафедры госпитальной терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева проведены исследования по изучению распространённости остеопороза у 762 жителей города Бишкек [5], где выявляемость остеопороза в возрастной группе жителей 40–49 лет составила 9,3 %, в группе 60 лет и старше – 38,6 %. Это обстоятельство подтолкнуло нас продолжить исследования по изучению распространённости остеопороза в старшей возрастной группе населения Кыргызстана.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эпидемиологии остеопении и остеопороза в старшей возрастной группе населения Кыргызстана по данным ультразвуковой костной денситометрии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами всего обследовано 1988 лиц в возрасте от 45 до 90 лет – 1105 (55,6 %) женщин, 883 (44,4 %) мужчины. Исследование проводилось среди жителей Чуйской области (963 м над уровнем моря). По возрасту и полу жители были разделены на три группы (табл. 1).

Состояние костной ткани оценивалось с помощью измерений количественного ультразвукового сканирования для определения распространённости МПКТ в пяточной кости, и эти измерения проводились с помощью клинического костного денситометра SONOST 3000 (OsteoSys Co. Ltd, Республика Корея). Тесты обеспечения качества проводились ежедневно в соответствии с протоколом производителя со стандартным фантомом перед каждым сеансом сбора данных, чтобы гарантировать стабильность полученных измерений. Измерения были получены от правой пяточной кости для всех пациентов в условиях контролируемой комнатной температуры, как рекомендовано производителем, и измерения проводились одним и тем же исследователем на протяжении всех исследований.

Настоящее исследование одобрено локальным Комитетом по биоэтике Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (протокол заседания № 15 от 21.02.2019).

Статистический анализ данных и математическая обработка проведены с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft Corp., США), пакета прикладных программ Statistica Excel, пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Использованы параметрические и непараметрические методы анализа, описательная статистика с вычислением медианы, 25%-го и 75%-го квартилей. Для определения взаимосвязи качественных и количественных показателей использовали коэффициент корреляции Спирмена, для определения взаимного влияния между количественными показателями

ТАБЛИЦА 1
ОБЩИЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Группы исследования	Возраст	Общее количество	Распределение по полу		p
			женщины	мужчины	
I группа	45–59 лет	667 (33,6 %)	361 (54,1)	306 (45,9)	< 0,002*
II группа	60–74 года	673 (33,8 %)	381 (56,6)	292 (43,4)	< 0,001*
III группа	75–90 лет	648 (32,6 %)	363 (56,0)	285 (44,0)	< 0,001*
Итого		1988	883	1105	< 0,002

Примечание. * – различия при сравнении по полу статистически значимы.

TABLE 1
GENERAL DATA ON THE STUDY POPULATION

телями – коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки значимости различий между группами использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики исследуемой популяции, стратифицированной по полу, представлены в таблице 2. Рост и вес были статистически значимо выше у мужчин ($p < 0,05$), при этом значительных различий в ИМТ между обоими полами не было ($p > 0,05$). Курение и употребление алкоголя чаще отмечалось среди мужчин – 46,0 и 52,9 % соответственно; у женщин – 6,3 и 17,1 % соответственно. О ежедневном употреблении чая (от 0,5 до 1 л в день) сообщили 96,3 % женщин и 98,2 % мужчин. О том или ином виде физической активности сообщили 90,9 % женщин и 98,6 % мужчин.

По рекомендации ВОЗ [6], с 1994 г. исследование МПКТ позволяет не только диагностировать остеопороз (снижение до $-2,5$ по Т-критерию), но и оценить степень тяжести остеопороза (снижение до $-2,5$ по Т-критерию и низкотравматический перелом). В нашем исследовании за основу взяли следующие критерии диагностики остеопороза на основании снижения МПКТ: «норма» – Т-критерий $-1,0$ и выше; «остеопения» – Т-критерий от $-1,0$ до $-2,5$, и «остеопороз» – Т-критерий от $-2,5$ и ниже с наличием одного или более переломов.

Проведение ультразвуковой денситометрии у жителей низкогорья показало, что в первой возрастной группе у 261 человека средние значения Т- и Z-критерия находились в пределах нормы ($-0,387$ и $-0,318$ соответственно). У 267 человек средние значения Т-критерия составили $-1,511$, Z-критерия – $-1,605$, что соответствовало остеопении. И у 139 человек средние показатели Т-критерия составили $-2,4$, а Z-критерия – $-2,5$, они были отнесены к остеопорозу. Таким образом, в первой возрастной группе нормальные значения МПКТ выявлены у 39,1 % лиц, остеопенический синдром – у 40,0 % и остеопороз – у 20,9 % (табл. 3).

Во второй возрастной группе (пожилые люди) у 208 человек средние показатели Т- и Z-критерия находились в пределах нормы (0,280 и 0,645 соответственно). У 262 человек средние значения Т- и Z-критерия составили $-1,619$ и $-1,344$ соответственно, они вошли в категорию остеопении. У остальных 203 человек Т- и Z-критерий находились на уровне ниже $-2,5$ и составили в среднем от $-2,55$ и $-2,83$ соответственно, что свидетельствует об остеопорозе. Таким образом в данной возрастной группе нормальные значения выявлены у 30,9 % лиц, остеопенический синдром – у 38,9 % и остеопороз – у 30,2 %, что значительно выше, чем в первой возрастной группе исследования (табл. 2), что означает увеличение с возрастом числа лиц с остеопорозом.

Третью возрастную группу в нашем исследовании составили 648 лиц старческого возраста (старше 75–84 лет). Были получены следующие результаты: у 163 че-

ТАБЛИЦА 2
ОБЩИЕ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
В ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Переменная	Общая численность	Женщины (n = 1105)	Мужчины (n = 883)	p
<i>Демографические характеристики</i>				
Возраст (годы)	65,2 ± 4,27	67,1 ± 4,59	68,3 ± 5,81	0,216
Рост (см)	163 ± 10,1	150 ± 9,3	173 ± 12,2	< 0,05*
Вес (кг)	69,1 ± 12,1	67,3 ± 6,92	74,6 ± 6,37	< 0,05*
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,3 ± 3,41	28,9 ± 2,85	27,7 ± 2,93	0,312
<i>Характеристика образа жизни, n (%)</i>				
Некурящие	1512 (76,1)	1035 (93,7)	477 (54,0)	< 0,001*
Курильщики	476 (23,9)	70 (6,3)	406 (46,0)	< 0,001*
Нет употребления алкоголя	1332 (67,0)	916 (82,9)	416 (47,1)	< 0,001*
Присутствует употребление алкоголя	656 (33,0)	189 (17,1)	467 (52,9)	< 0,001*
Нет употребления чая	57 (2,9)	41 (3,7)	16 (1,8)	< 0,002*
Присутствует употребление чая	1931 (97,1)	1064 (96,3)	867 (98,2)	0,420
Нет упражнений	113 (5,7)	101 (9,1)	12 (1,4)	< 0,001*
Упражнения присутствуют	1875 (94,3)	1004 (90,9)	871 (98,6)	< 0,002*

Примечание. * – различия по сравнению с данными женщин статистически значимы.

TABLE 2
GENERAL AND DEMOGRAPHIC INDICATORS
IN THE STUDY POPULATION

ТАБЛИЦА 3
ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ В ИССЛЕДУЕМОЙ
ПОПУЛЯЦИИ

Показатели денситометрии	Норма (Т и Z от -1,0), n (%)	Остеопения (Т и Z от -1,1 до -2,5), n (%)	Остеопороз (Т и Z ниже -2,5), n (%)	Всего, n (%)
I группа (40–59 лет)	261 (39,1 %)	267 (40,0 %)	139 (20,9 %)	667 (33,6)
II группа (60–74 года)	208 (30,9 %)*	262 (38,9 %)*	203 (30,2 %)*	673 (33,8)
III группа (75–90 лет)	163 (25,2 %)*, **	226 (34,9 %)**	259 (39,9 %)*, **	648 (32,6)
Всего, n (%)	632 (31,8 %)	755 (38,0 %)	601 (30,2 %)	1988

Примечание. * – $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с первой группой; ** – $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с первой и со второй группой.

людей средние показатели уровня Т- и Z-критерия находились в пределах нормы – выше -1,0 (средние значения – -0,3 и 1,3 соответственно), у 226 человек – в пределах от -1,1 до -2,5 (средние значения – -1,83 и -0,928), и у остальных 259 человек значения были ниже -2,5 (средние значения – -2,833 и -2,467) (табл. 2). Это означает, что при ультразвуковой костной денситометрии остеопения выявилась у 34,9 % и остеопороз – у 39,9 % пожилых людей. Несмотря на пожилой возраст, в данной группе 25,2 % не имели признаков остеопении.

Нами также анализированы данные ультразвуковой денситометрии в зависимости от распределения по полу. У мужчин показатели минеральной плотности костной ткани были в норме у 351 (39,7 %) человека, остеопения диагностирована у 309 (35,0 %) из них, а остеопороз – у 223 (25,3 %) человек. У женщин показатели минеральной плотности костной ткани были в норме у 251 (22,7 %) человека, остеопения диагностирована у 391 (35,4 %) из них, а остеопороз – у 463 (41,9 %) человек. Полученные результаты свидетельствуют о том, что распространённость остеопороза в нашем исследовании статистически значимо выше с увеличением возраста, а при сравнении по полу – чаще у женщин ($p < 0,05$).

Остеопороз – это метаболическое заболевание скелета, которое всё чаще встречается среди стареющего населения [1]. В нашем исследовании распространённость остеопороза была выше среди пожилых людей. Распространённость остеопороза составляла 40,7 % у лиц в возрасте ≥ 75 лет по сравнению с другими возрастными группами (31,9 и 27,4 % в возрастных группах 60–74 лет и 40–59 лет соответственно). Это было обычным результатом многих эпидемиологических исследований на людях. Так, исследование, проведённое с участием 7163 корейцев в возрасте старше 50 лет, показало, что 4,0 % мужчин в возрасте 50 лет страдают остеопорозом. Распространённость увеличилась до 7,2 % среди лиц в возрасте 60 лет, 15,1 % – в возрасте 70 лет и 26,7 % – в возрасте 80 лет. Распространённость среди женщин составила 15,2 %, 36,5 %, 62,7 % и 85,8 % соответственно [7]. Аналогичная тенденция была обнаружена у 7042 взрослых китайцев (возрастной диапазон – 20–85 лет), при этом мужчины (21,7 %) и женщины (59,3 %) в возрастной группе 75–79 лет, как сообщалось,

TABLE 3
DENSITOMETRIC DATA IN THE STUDY POPULATION

имели самую высокую распространённость остеопороза, по сравнению с другими возрастными группами [8]. Было очевидно, что возраст является одним из важнейших факторов, определяющих остеопороз.

Есть много факторов образа жизни, которые влияют на МПК. Участники с нормальным ИМТ имели более высокую распространённость остеопороза, чем люди с избыточным весом или ожирением. Более высокий вес тела создаёт повышенную механическую нагрузку на кость, следовательно, увеличивается масса кости, чтобы приспособиться к этой нагрузке, и для этого телесный жир действует как фактор защиты от переломов [9]. Люди с низким ИМТ теряют больше костной ткани по сравнению с людьми с более высоким ИМТ [10]. Полученные нами результаты оказались идентичными с приведёнными данными литературы, так как среди лиц с высоким ИМТ развитие остеопороза было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) (табл. 4).

Точно так же у курильщиков вероятность развития остеопороза в три раза выше, чем у некурящих, что подтверждается различными исследованиями [11]. Курение снижает усвоение кальция [12]. Следовательно, это снижает минеральную плотность костной ткани и увеличивает риск переломов или травм сухожилий [13]. В нашей работе курение также оказывало плохое влияние на развитие минеральной плотности костной ткани ($p < 0,031$) (табл. 4).

По данным двумерного анализа, употребление алкоголя имело защитный эффект на здоровье костей. У участников, которые употребляли умеренный уровень алкоголя, то есть от 0,5 до 1 порции (от 15 до 30 мл) в день, был более низкий риск перелома шейки бедра [14]. Однако высокое потребление алкоголя увеличивает потерю кальция с мочой, что снижает костную массу [15]. По данным нашего исследования, алкоголь не оказывал никакого влияния. Так, среди 441 человека, которые употребляли алкоголь, остеопороз наблюдался у 215 человек, а среди 861 человека, не употребляющего алкоголь, остеопороз был выявлен у 471 ($p = 0,421$) (табл. 4).

Несколько исследований показали, что остеопороз не был связан с ежедневными упражнениями [16]. Но в нашем исследовании у лиц, применяющих ежедневные физические упражнения, остеопороз выявлен в достаточно меньшей степени ($p < 0,021$), по сравнению с лицами, не применяющими физические упражнения.

ТАБЛИЦА 4
ФАКТОРЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ И РАЗВИТИЕ ОСТЕОПОРОЗА
В ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

TABLE 4
LIFESTYLE FACTORS AND THE DEVELOPMENT
OF OSTEOPOROSIS IN THE STUDY POPULATION

Переменная	Нет остеопороза	Есть остеопороз	<i>p</i>
Мужчины	660	223	0,316
Женщины	642	463	0,227
Всего	1302	686	
ИМТ в норме	501	477	< 0,001
ИМТ/избыточный вес	801	209	
Некурящие	1063	449	< 0,031
Курильщики	239	237	
Нет употребления алкоголя	861	471	0,421
Присутствует употребление алкоголя	441	215	
Нет упражнений	58	55	< 0,021
Упражнения присутствуют	1244	631	
Нет употребления чая	38	19	0,387
Присутствует употребление чая	1264	667	

По данным литературы, среднее потребление чая с молоком (пять стаканов кофе в день) хорошо влияет на минеральную плотность костей [17], так как биоактивные компоненты чая поддерживают активность остеобластов и подавляют активность остеокластов [18]. Жители нашего региона, где проводилось исследование отличаются чрезмерным употреблением чая от 0,5 до 10 литров в день, но без кофе, но несмотря на ежедневное чрезмерное употребление чая с молоком, улучшение МПК не наблюдалось ($p = 0,387$). Видимо это связано с тем, что концентрация кофеина в чае обычно составляет менее 50 % от концентрации, обнаруженной в кофе [19].

Наше исследование чётко показало, что с возрастом ситуация по остеопении и остеопорозу по стране только усугубится. При этом остеопения и остеопороз имеют достаточную распространённость не только в популяции пожилых людей, они поражают людей разных возрастных групп.

ВЫВОДЫ

Таким образом, изучение остеопороза с эпидемиологической точки зрения у жителей Кыргызстана обнаружило более высокую, чем ожидалось, частоту денситометрического остеопороза. Так, в возрастной группе 40–59 лет остеопороз составил 20,9 %, в группе 60–74 года – 30,2 % и в группе 75–90 лет – 39,9 %. Частота остеопороза увеличивалась с возрастом и была зависима от пола – чаще встречалась у женщин ($p < 0,05$ и $p < 0,041$ соответственно). У пациентов с более высоким индексом массы тела вероятность развития остеопороза была меньше,

что, вероятно, связано с увеличением массы кости из-за повышенной механической нагрузки на кость ($p < 0,001$). Курение отрицательно сказывалось на здоровье костей ($p < 0,031$), физические упражнения, наоборот, препятствовали развитию остеопороза ($p < 0,021$). Употребление алкоголя и чая на развитие остеопороза в нашем исследовании никак не влияло ($p = 0,421$, $p = 0,387$ соответственно). Полученные результаты могут быть востребованы для разработки стратегии профилактики остеопороза в Кыргызстане.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Amelio P, Spertino PE, Martino F, Isaia GC. Prevalence of postmenopausal osteoporosis in Italy and validation of decision rules for referring women for bone densitometry. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(5): 437-443. doi: 10.1007/s00223-013-9699-5
2. Chen SJ, Lin CS, Lin CL, Kao CH. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(27): e1146. doi: 10.1097/MD.0000000000001146
3. Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporos Int.* 2015; 26(4): 1331-1339. doi: 10.1007/s00198-014-3014-9
4. European Prospective Osteoporosis Study Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, et al. Incidence

of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002; 17(4): 716-724. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.4.716

5. Иманалиева Ф.Э., Маматов С.М., Арстанбекова М.А. Диагностика остеопороза в разных возрастных группах населения города Бишкек с использованием ультразвуковой денситометрии. *Клиническая геронтология.* 2020; 26(3-4): 16-20. doi: 10/26347/1607-2499202003-04016-020

6. World Health Organization (WHO); WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. *Summary Meeting Report.* Geneva (Switzerland): WHO; 2007. URL: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf [date of access: 24.04.2022].

7. Lee J, Lee S, Jang S, Ryu OH. Age-related changes in the prevalence of osteoporosis according to gender and skeletal site: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2010. *Endocrinol Metab.* 2013; 28(3): 180-191. doi: 10.3803/EnM.2013.28.3.180

8. Zhu H, Fang J, Luo X, Yu W, Zhao Y, Li X, et al. A survey of bone mineral density of healthy Han adults in China. *Osteoporos Int.* 2010; 21(5): 765-772. doi: 10.1007/s00198-009-1010-2

9. Mazocco L, Chagas P. Association between body mass index and osteoporosis in women from northwestern Rio Grande do Sul. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016; 57(4): 299-305. doi: 10.1016/j.rbre.2016.10.002

10. Prabha V, Stanly A. Effect of body mass index on bone mineral density. *Int J Community Med Public Health.* 2015; 2(4): 380-383. doi: 10.18203/2394-6040.ijcmph20150942

11. Quan S, Jeong J, Kim D. The relationship between smoking, socioeconomic status and grip strength among community-dwelling elderly men in Korea: Hallym aging study. *Epidemiol Health.* 2013; 35: e2013001. doi: 10.4178/epih/e2013001

12. Ringle K. An investigation of bone mineral density and bone mineral content among Hispanic women by lifestyle factors: A thesis. The Ohio State University; 2009. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/159570282.pdf> [date of access: 24.04.2022].

13. Lee JJ, Patel R, Biermann JS, Dougherty PJ. The musculoskeletal effects of cigarette smoking. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95(9): 850-859. doi: 10.2106/JBJS.L.00375

14. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA Jr, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med.* 2008; 121(5): 406-418. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.12.012

15. Digitale E, Hathaway C, Heneman KC, Zidenber-Cherr S. *Calcium and osteoporosis.* University of California; 2008. URL: <https://anrcatalog.ucanr.edu/pdf/8138.pdf> [date of access: 24.04.2022].

16. Nordström A, Tervo T, Högestrom M. The effect of physical activity on bone accrual, osteoporosis and fracture prevention. *Open Bone J.* 2011; 3(1): 11-21. doi: 10.2174/1876525401103010011

17. Devine A, Hodgson JM, Dick IM, Prince RL. Tea drinking is associated with benefits on bone density in older women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(4): 1243-1247. doi: 10.1093/ajcn/86.4.1243

18. Shen CL, Yeh JK, Wang JS. Green tea and bone metabolism. *Nutr Res.* 2009; 29(7): 437-456. doi: 10.1016/j.nutres.2009.06.008

19. Hallström H. *Coffee consumption in relation to osteoporosis and fractures observational studies in men and women: Doctoral thesis.* Uppsala University, Uppsala, Sweden; 2013.

REFERENCES

1. D'Amelio P, Spertino PE, Martino F, Isaia GC. Prevalence of postmenopausal osteoporosis in Italy and validation of decision rules for referring women for bone densitometry. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(5): 437-443. doi: 10.1007/s00223-013-9699-5

2. Chen SJ, Lin CS, Lin CL, Kao CH. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(27): e1146. doi: 10.1097/MD.0000000000001146

3. Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporos Int.* 2015; 26(4): 1331-1339. doi: 10.1007/s00198-014-3014-9

4. European Prospective Osteoporosis Study Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002; 17(4): 716-724. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.4.716

5. Imanaliev FE, Mamatov SM, Arstanbekova MA. Diagnosis of osteoporosis in different age groups of the population of the city of Bishkek using ultrasound densitometry. *Clinical gerontology.* 2020; 26(3-4): 13-16. [In Russ.]. doi: 10/26347/1607-2499202003-04016-020

6. World Health Organization (WHO); WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. *Summary Meeting Report.* Geneva (Switzerland): WHO; 2007. URL: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf [date of access: 24.04.2022].

7. Lee J, Lee S, Jang S, Ryu OH. Age-related changes in the prevalence of osteoporosis according to gender and skeletal site: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2010. *Endocrinol Metab.* 2013; 28(3): 180-191. doi: 10.3803/EnM.2013.28.3.180

8. Zhu H, Fang J, Luo X, Yu W, Zhao Y, Li X, et al. A survey of bone mineral density of healthy Han adults in China. *Osteoporos Int.* 2010; 21(5): 765-772. doi: 10.1007/s00198-009-1010-2

9. Mazocco L, Chagas P. Association between body mass index and osteoporosis in women from northwestern Rio Grande do Sul. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016; 57(4): 299-305. doi: 10.1016/j.rbre.2016.10.002

10. Prabha V, Stanly A. Effect of body mass index on bone mineral density. *Int J Community Med Public Health.* 2015; 2(4): 380-383. doi: 10.18203/2394-6040.ijcmph20150942

11. Quan S, Jeong J, Kim D. The relationship between smoking, socioeconomic status and grip strength among community-dwelling elderly men in Korea: Hallym aging study. *Epidemiol Health.* 2013; 35: e2013001. doi: 10.4178/epih/e2013001

12. Ringle K. An investigation of bone mineral density and bone mineral content among Hispanic women by lifestyle factors: A thesis. The Ohio State University; 2009. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/159570282.pdf> [date of access: 24.04.2022].

13. Lee JJ, Patel R, Biermann JS, Dougherty PJ. The musculoskeletal effects of cigarette smoking. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95(9): 850-859. doi: 10.2106/JBJS.L.00375

14. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA Jr, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med.* 2008; 121(5): 406-418. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.12.012

15. Digitale E, Hathaway C, Heneman KC, Zidenber-Cherr S. *Calcium and osteoporosis*. University of California; 2008. URL: <https://anrcatalog.ucanr.edu/pdf/8138.pdf> [date of access: 24.04.2022].

16. Nordström A, Tervo T, Högeström M. The effect of physical activity on bone accrual, osteoporosis and fracture prevention. *Open Bone J*. 2011; 3(1): 11-21. doi: 10.2174/1876525401103010011

17. Devine A, Hodgson JM, Dick IM, Prince RL. Tea drinking is associated with benefits on bone density in older women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86(4): 1243-1247. doi: 10.1093/ajcn/86.4.1243

18. Shen CL, Yeh JK, Wang JS. Green tea and bone metabolism. *Nutr Res*. 2009; 29(7): 437-456. doi: 10.1016/j.nutres.2009.06.008

19. Hallström H. Coffee consumption in relation to osteoporosis and fractures observational studies in men and women: Doctoral thesis. Uppsala University, Uppsala, Sweden; 2013.

Сведения об авторах

Тагаев Туголбай Жумабекович – ассистент кафедры госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, e-mail: dr.ttagaev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3102-6524>

Иманалиева Фарида Элдияровна – ассистент кафедры госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, e-mail: farida_kg_14@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2146-3341>

Маматов Сагынали Мурзаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, e-mail: s.480077@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>

Маришбек кызы Эльвира – ассистент кафедры госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, e-mail: marishbekova@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1823-1950>

Тагаева Бермет Тагаевна – ассистент кафедры госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, e-mail: bema1293@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0147-7962>

Information about the authors

Tugolbai J. Tagaev – Teaching Assistant at the Department of Hospital Internal Medicine, Occupational Pathology with a course of Hematology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, e-mail: dr.ttagaev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3102-6524>

Farida E. Imanalieva – Teaching Assistant at the Department of Hospital Internal Medicine, Occupational Pathology with a course of Hematology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, e-mail: farida_kg_14@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2146-3341>

Sagynali M. Matatov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Internal Medicine, Occupational Pathology with a course of Hematology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, e-mail: s.480077@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>

Elvira Marishbek kyzy – Teaching Assistant at the Department of Hospital Internal Medicine, Occupational Pathology with a course of Hematology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, e-mail: marishbekova@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1823-1950>

Bermet T. Tagaeva – Teaching Assistant at the Department of Hospital Internal Medicine, Occupational Pathology with a course of Hematology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, e-mail: bema1293@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0147-7962>

Вклад авторов:

Тагаев Т.Ж. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

Иманалиева Ф.Э. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

Маматов С.М. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Маришбек кызы Э. – сбор и обработка материала, написание текста.

Тагаева Б.Т. – статистическая обработка, редактирование.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ РАБОТНИКОВ ЛЕСОЗАГОТОВИТЕЛЬНОЙ ОТРАСЛИ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ В ТЕЧЕНИЕ ВАХТОВОГО ПЕРИОДА

Корнеева Я.А.¹,
Симонова Н.Н.²,
Корнеева А.В.¹,
Трофимова А.А.¹

¹ ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова» (163002, г. Архангельск, наб. Северной Двины, 17, Россия)

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 9, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Корнеева Анастасия Валерьевна,
e-mail: arh.a.korneeva@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Во всём мире лесная промышленность относится к числу отраслей с наибольшей физической опасностью труда. Работа в таких условиях сопровождается повышением риска формирования неблагоприятных функциональных состояний и критического снижения профессиональной надежности. Мониторинг состояния работников в течение вахтового периода позволит определить степень адаптированности персонала к труду, а также выявить дни вахтового заезда с высоким риском травматизма, обусловленным неблагоприятным состоянием работников.

Цель исследования. Выявить и описать динамику функциональных состояний лесозаготовителей в течение всего вахтового заезда в условиях Крайнего Севера как степени их адаптированности к труду.

Методы. Объективные методы – сбор слюны для определения кортизола, психофизиологические аппаратные методы; проективный метод – цветовой тест М. Люшера; субъективный метод – опросник «Самочувствие. Активность. Настроение» В.А. Доскина и соавт.; статистические методы – описательные статистики и критерий Краскела – Уоллиса. В исследовании приняли участие 24 вахтовых работника лесозаготовительного предприятия, у которых проводился ежедневный мониторинг объективных, проективных и субъективных характеристик их функционального состояния утром и вечером в течение четырнадцатидневного вахтового заезда.

Результаты. Согласно объективным, проективным и субъективным показателям функциональных состояний, наблюдается стабильно благоприятный их уровень с разнонаправленными пиками в период пересменки и небольшим снижением в конце вахты, что демонстрирует адаптированность персонала к труду. Операторская работоспособность несколько выше во второй половине вахтового периода, но в целом проявлена на уровне ниже среднего из-за сниженного качества выполнения заданий. Выявлен повышенный уровень свободного кортизола у сотрудников в течение всего вахтового периода при высоком уровне функциональных резервов организма. В период пересменки возрастают риски, связанные с эффективностью и безопасностью труда, что, несомненно, требует учёта менеджментом предприятий.

Ключевые слова: вахтовый труд, динамика функциональных состояний, работоспособность, стресс, кортизол, безопасность труда, адаптированность, лесозаготовители

Для цитирования: Корнеева Я.А., Симонова Н.Н., Корнеева А.В., Трофимова А.А. Функциональные состояния работников лесозаготовительной отрасли на Крайнем Севере в течение вахтового периода. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 138-151. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.17

Статья поступила: 04.01.2022

Статья принята: 06.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

THE FUNCTIONAL STATUS OF FORESTRY INDUSTRY WORKERS IN THE FAR NORTH DURING THE SHIFT PERIOD

Korneeva Ya.A.¹,
Simonova N.N.²,
Korneeva A.V.¹,
Trofimova A.A.¹

¹ Northern (Arctic) Federal University
named after M.V. Lomonosov
(Severnaya Dvina embankment 17,
Arkhangelsk 163002,
Russian Federation)

² Lomonosov Moscow State University
(Mokhovaya str. 11, building 9,
Moscow 125009, Russian Federation)

Corresponding author:
Anastasiya V. Korneeva,
e-mail: arh.a.korneeva@gmail.com

ABSTRACT

All over the world, the timber industry is one of the most physically hazardous industries. Working in such conditions is accompanied by an increase in the risk of unfavorable functional states and a critical decrease in professional reliability. Monitoring the workers' state during the shift period will allow to determine the adaptation degree of personnel to work, as well as to identify the days of the shift arrival with a high risk of injury caused by the unfavorable state of workers.

The aim. To identify and describe the functional states dynamics of loggers during the entire shift period in the Far North as their adaptation degree to work.

Methods. Objective: collection of saliva for the determination of cortisol, psychophysiological instrumental methods; projective: M. Luscher's color test; subjective – questionnaire "Well-being. Activity. Mood" by V.A. Doskin et al.; statistical methods: descriptive statistics. The study involved 24 shift workers of a logging enterprise, with whom we conducted daily monitoring of objective, projective and subjective characteristics of their functional state in the morning and evening during a fourteen-day shift visit.

Results. According to the objective, projective and subjective indicators of functional states, their consistently favorable level is observed with multidirectional peaks during the shift change period and a slight decrease at the end of the shift, which demonstrates the staff' adaptability to work. The operator performance is somewhat higher in the second half of the shift period, but in general it is below average due to the reduced quality of task performance. An increased free cortisol level was revealed in employees during the entire shift period with a high functional reserves level of the body. During the shift change period, the risks associated with the efficiency and safety of labor increase, which undoubtedly requires consideration by the management of enterprises.

Key words: shift work, functional states dynamics, working capacity, stress, cortisol, labor safety, adaptability, loggers, performance

Received: 04.01.2022
Accepted: 06.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Korneeva YaA, Simonova NN, Korneeva AV, Trofimova AA. The functional status of forestry industry workers in the Far North during the shift period. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 138-151. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.17

ОБОСНОВАНИЕ

Вахтовый метод организации труда применяется в разных отраслях во многих странах мира; чаще всего это связано с освоением ресурсов в труднодоступных местностях. В лесозаготовительной отрасли вахтовый метод широко применяется в связи с ограниченной транспортной доступностью лесных ресурсов и их удалённостью от железнодорожных и лесных магистралей, а также речных артерий.

Во всём мире лесная промышленность относится к числу отраслей с наибольшей физической опасностью труда [1–4]. На работников лесозаготовительных участков, расположенных в районах Крайнего Севера, помимо социально-бытовых условий групповой изоляции, неблагоприятно действуют такие факторы, как высокая интенсивность и напряжённость труда, высокие сенсорные нагрузки (для операторов лесозаготовительных машин) [5], увеличенная продолжительность смены, необходимость работать в ночные смены [6], недостаточность естественного освещения, перепады атмосферного давления, повышенная влажность воздуха [7]. Процент сотрудников лесозаготовительных предприятий, работающих во вредных и потенциально опасных условиях труда (согласно данным Федеральной службы государственной статистики на конец 2020 г.), составляет 38,4 %, при этом 23,6 % характеризуются высокой тяжестью труда. Основными вредными производственными факторами являются вибрация и шум. Работа в таких условиях сопровождается повышением риска формирования неблагоприятных функциональных состояний и критического снижения профессиональной надёжности [5–6].

Процесс лесозаготовки усложняется: географическими характеристиками местности (болотистая местность, отсутствие какой-либо связи, места делянок постоянно перемещаются и могут быть за несколько километров от места жительства); периодичностью рабочих смен (день-ночь, из-за чего организм подвергается большому стрессу). Также возникают новые профессиональные риски с учётом автоматизации труда – перехода от ручной заготовки леса к использованию лесозаготовительных машин (харвестеров и форвардеров). Это подтверждается результатами исследований, в которых установлено, что продолжительный и/или ненормированный рабочий день отрицательно сказывается на психологическом благополучии работников, особенно за счёт сокращения личного времени [8–10].

К вышеперечисленным факторам труда в лесозаготовительном секторе необходимо добавить специфические климато-географические условия Крайнего Севера и особенности вахтовой организации труда, которые усиливают негативное воздействие производственных факторов. Исследователями неоднократно проводилось изучение влияния климато-географических, производственных и социально-бытовых факторов на здоровье, психологическое благополучие и профессиональное долголетие работников вахтового труда [11–16]. Вследствие комплексного влияния факторов на специалиста развиваются неблагоприятные функци-

ональные состояния у работников, что приводит к ухудшению состояния здоровья, возникновению профессиональных заболеваний и сокращению продолжительности активной жизни [17–20]. В случае недостаточности внутренних и внешних ресурсов профессионала при осуществлении трудовой деятельности во время длительного воздействия неблагоприятных производственных и социально-бытовых условий возникают предпосылки для формирования неблагоприятных функциональных состояний и возникновения профессиональных деформаций работника (психологические риски в профессиональной деятельности [21]).

Как было показано нами ранее, оптимальные функциональные состояния (работоспособность, утомление, стресс и др.) являются критерием психологической адаптированности вахтового персонала [22]. Их мониторинг позволяет определить степень адаптированности работников к данным условиям труда и профессиональной деятельности.

Ряд исследований посвящены изучению влияния личностных и организационных факторов на безопасность труда в лесозаготовительной промышленности. Турецкими учёными установлены наиболее важные причины несчастных случаев со смертельным исходом при лесозаготовках – это личностные (32 %) и организационные (22 %) факторы. Кроме того, исследователями выявлены основные действующие субфакторы, приводящие к несчастным случаям со смертельным исходом. К ним относятся расположение в опасном месте (5,0 %), неосторожность (4,9 %), хулиганство (4,9 %) и неподходящий подбор рабочих (4,7 %) [23].

Субъективное благополучие работников является важным фактором в решении многих проблем эффективности деятельности в лесной отрасли. J. Schirmer и соавт. выявили у работников лесозаготовительной отрасли повышенный уровень стресса и ухудшение самочувствия [24].

Новозеландскими учёными установлены схожие результаты. К числу факторов, способствующих высокому уровню несчастных случаев в лесозаготовительной промышленности, относятся следующие: усталость, отсутствие подготовки, плохая культура здоровья и безопасности. В связи с этим авторами рекомендуется в первую очередь активнее привлекать к обучению и сертификации рабочих и подрядчиков [25].

В исследовании M.R. Mulek и J. Schirmer [26] установлены факторы, которые влияют на психологическое благополучие работников. К их числу относятся риски травм и заболеваний, сменная работа, а также формальные и неформальные условия труда. Авторы предложили следующие практические рекомендации по оптимизации рабочих мест австралийской лесной промышленности: улучшение сменных графиков работы для снижения уровня травматизма; реализация инициатив по управлению стрессом на рабочем месте; внедрение стратегий обучения для коррекции негативного имиджа лесной промышленности со стороны общественности; содействие и поддержка построения общественных связей; введение мер по повышению гарантии занятости.

Важным фактором в развитии утомляемости и, как следствие, в увеличении травматизма на рабочем месте в лесозаготовительной промышленности является продолжительность рабочей смены. R. Lilley и соавт. с помощью логистического регрессионного анализа показано, что недавний сон, количество перерывов, сделанных в течение рабочего дня, и конкретная работа/задачи были связаны с сообщением о высоком уровне утомляемости на работе. Опасные травмы наблюдались значительно чаще у тех сотрудников, кто отмечал у себя высокий уровень утомляемости на работе. Наличие несчастных случаев и травм, предполагающих временную нетрудоспособность сотрудников, статистически взаимосвязано с продолжительностью их рабочего времени, этнической принадлежностью и наличием повреждений лёгкой степени. Авторами сделан вывод о том, что продление рабочего дня может серьёзно повлиять на безопасность работников [6].

Установлены взаимосвязи числа травм работников с днём недели. С временной точки зрения несчастные случаи при лесозаготовках происходят в основном в первой половине рабочей недели. Согласно ряду исследователей [27–32], большинство несчастных случаев происходит по понедельникам и вторникам.

Таким образом, анализ научных исследований продемонстрировал высокую опасность работы в лесозаготовительной отрасли в силу специфичности условий и организации труда, влияния состояния работника, его адаптивности на безопасность труда (травматизм, ошибки в работе и др.). Динамическое наблюдение состояния работников в течение вахтового периода позволит определить степень адаптированности персонала к труду, а также выявить дни вахтового заезда, в которые у сотрудников наблюдаются неблагоприятные функциональные состояния, способствующие повышению риска травматизма.

В связи с выше изложенным **целью настоящего исследования** явилось выявление и описание динамики функциональных состояний лесозаготовителей в течение вахтового заезда в условиях высоких широт как степени их адаптированности к труду.

Гипотеза: мы ожидаем снижения работоспособности и повышения уровня стресса у лесозаготовителей от начала к концу вахтового заезда. Учитывая специфику интенсивной работы в течение 14-дневного периода, мы ожидаем снижение работоспособности и формирование неблагоприятных состояний персонала по двум основаниям: 1) в связи с периодом вработываемости-приспособления в начале вахтового периода; 2) на 7–8-й день вахтового периода – с вработываемостью после пересменки (изменения дневной смены на ночную и наоборот).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы исследования собраны посредством научной экспедиции на лесозаготовительный участок в Ле-

шуконском районе Архангельской области (N 64.38263°; E 45.58555°). Все сотрудники проживают на территории Архангельской области, добираются до места сбора (п. Карпогоры) автомобильным или железнодорожным транспортом, от места сбора до вахтового посёлка доставляются на автобусе по лесной дороге протяжённостью 100 км. В вахтовом участке работники проживают в бытовках, рассчитанных на четыре человека; бытовка оборудована спальными местами, местом для приёма пищи и отдыха, отопление печное. На территории вахтового посёлка имеются столовая и баня.

Погодные условия в период с 17 по 29 ноября 2020 г.: температура воздуха от +4 до –13 °С; средняя температура воздуха днём за период составила –3 °С. 4 дня шли осадки в виде снега, 2 дня – снег с дождём, в остальное время было пасмурно, без осадков.

В рамках исследования было обследовано 24 сотрудника мужского пола, работающих вахтовым методом, в течение 14-дневного вахтового заезда. Возраст обследованных составил от 25 до 56 лет (средний возраст – 37,7 ± 1,97 года); стаж работы вахтовым методом – от 0 до 23 лет (средний стаж – 7,4 ± 1,31 года); стаж работы в должности – от 0 до 34 лет (средний стаж в должности – 7,1 ± 1,84 года). В исследовании принимали участие 19 операторов лесозаготовительной техники (харвестеров и форвардеров), 2 водителя, 2 мастера, 1 слесарь. Операторы харвестера управляют лесозаготовительной машиной, оборудованной автоматизированной системой управления, которая выполняет комплекс операций: захват, спиливание, валка деревьев, обрезка сучьев, разметка и раскряжевка хлыстов. Операторы форвардера управляют лесной машиной, оснащённой навесным или прицепным оборудованием, осуществляющей комплекс операций по пакетированию, подбору и трелёвке сортиментов, корчёвке и подбору пней на лесосеке, транспортировке сортиментов на верхние и промежуточные лесосклады.

В исследовании приняли участие все добровольно согласившиеся испытуемые (имеется письменное добровольное информированное согласие); 90 % обследованных сотрудников проживают в сельской местности.

По уровню образования обследуемые сотрудники разделяются следующим образом: 4,2 % – с неполным средним образованием; 16,7 % – с общим средним, 62,5 % – со средним профессиональным; 4,2 % – с незаконченным высшим; 12,5 % – с высшим. По семейному статусу обследуемые распределяются следующим образом: 29,2 % не женаты; 37,5 % женаты; 16,7 % состоят в гражданском браке; 16,7 % разведены.

Режим работы сотрудников лесозаготовительного участка сменный; работа ведётся круглосуточно – в дневную и ночную смены; продолжительность смены – 12 часов; в середине вахтового периода происходит переход работников из одной смены в другую (из дневной в ночную и наоборот). Период межвахтового отдыха составляет 14 дней.

Исследование представляет собой динамическое наблюдение различных параметров функционального

состояния у одних и тех же людей, которые изолированы в вахтовом посёлке на 14 дней для ведения профессиональной деятельности. Обследование проводилось ежедневно до и после смены. Динамическое наблюдение за параметрами функциональных состояний у 24 сотрудников можно отнести к сплошному, продольному типу исследований, так как общая численность работников на делянке в вахтовый период составляет 30 человек.

В настоящем исследовании функциональные состояния оценивались комплексно с помощью объективных (биохимических и аппаратурных), субъективных (опросников) и проективных методов. Обоснование необходимости данного подхода связано с особенностями северного стресса (синдрома полярного напряжения) [33] и представлено в предыдущем нашем исследовании, где проводилась оценка функциональных состояний работников нефтегазодобывающего производства в условиях Арктики в течение 28-дневного вахтового периода [21].

В таблице 1 представлено соотношение характеристик функциональных состояний, оцененных в настоящем исследовании, и методов их диагностики.

Функциональные состояния работников оценивались с помощью следующих методов:

1. Биохимический: сбор слюны на определение кортизола (объективного показателя стресса). Так как концентрация свободного кортизола в слюне подчиняется суточному ритму (в дневные часы этот показатель снижается на 54 %, в вечерние часы – на 89 %), то слюна собиралась обследуемыми в специальный контейнер с 7.00 до 7.30 часов утра.

Обязательными условиями были исключение курения, питья, еды, жевания жевательных резинок, а также необходимость не чистить зубы за 30 минут до обследования.

Образцы до выполнения исследования замораживались и хранились при температуре –20 °С. Перед анализом образцы размораживались при температуре комнаты, центрифугировались в течение 10 минут при 2000–3000 x g, чтобы отделить форменные элементы.

2. Психофизиологические аппаратурные методы, выполненные с помощью устройства психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 «Психофизиолог»:

2а. Сложная зрительно-моторная реакция (СЗРМ). Время СЗРМ (реакция с переключением) характеризует скорость проведения возбуждения по рефлекторной дуге. Данный метод позволяет определить скорость и качество выполнения заданий; на сочетании этих двух параметров делается вывод об уровне операторской работоспособности (высокий, средний или низкий) по параметрам 2-альтернативной сложной зрительно-моторной реакции (75 стимулов). Сущность методики СЗРМ заключается в определении времени и стабильности зрительно-моторной реакции на световые стимулы (зелёный и красный квадраты в центре экрана монитора).

2б. «Вариационная кардиоинтервалометрия» (ВКМ) позволяет оценить функциональное состояние и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы по методике ВКМ на основе электрокардиографии 128 кардиоциклов. Методика выявляет шесть типов состояний работников: критическое, негативное, предельно допустимое, допустимое, близкое к оптимальному и оптимальное, а также уровень их функциональных возможностей (низкий, средний или высокий). Уровень функциональных возможностей (УФВ) является наиболее полным критерием и позволяет судить о способности формировать адекватную заданию функциональную систему и достаточно длительно её удерживать.

3. Психологические методы (проективный и опросный):

3а. Тест цветовых предпочтений (тест М. Люшера в адаптации Л.Н. Собчик) [34, 35] с расчётом вегетативного коэффициента Шипоша и суммарного отклонения от аутогенной нормы Вальнеффера, а также интерпретационных коэффициентов Г.А. Аминева: гетерономность/автономность, концентричность/эксцентричность, баланс личностных свойств, баланс автономной (вегета-

ТАБЛИЦА 1
СООТНОШЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ, ОЦЕНЕННЫХ В НАСТОЯЩЕМ ИССЛЕДОВАНИИ, И МЕТОДОВ ИХ ДИАГНОСТИКИ

TABLE 1
CORRELATION OF FUNCTIONAL STATES CHARACTERISTICS ASSESSED IN THIS STUDY AND METHODS FOR THEIR DIAGNOSIS

Функциональные состояния и их характеристики	Методы диагностики				
	биохимический	аппаратурный (СЗРМ)	аппаратурный (ВКМ)	проективный	субъективный
Стресс	*			*	
Работоспособность		*		*	
Уровень функционального состояния			*		*
Уровень функциональных резервов			*	*	

Примечание. СЗРМ – сложная зрительно-моторная реакция; ВКМ – вариационная кардиоинтервалометрия.

тивной) нервной системы, работоспособность, наличие стрессового состояния. Все эти коэффициенты рассчитываются по соответствующим формулам, отражающим то или иное сочетание цветов [36].

36. Опросник самооценки состояний «Самочувствие. Активность. Настроение» (САН), разработанный В.А. Доскиным и соавт. [37].

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., США) с использованием методов описательных статистик и критерия Краскела – Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При планировании исследования мы предполагали снижение работоспособности и повышение уровня стресса от начала к концу вахтового заезда, а также экстремальные периоды в динамических рядах в начале, в конце вахты, после пересменки. На рисунках 1, 2 и 3 представлена динамика состояний лесозаготовителей до и после смены в течение вахтового периода.

Традиционно в зарубежных исследованиях функциональные состояния оцениваются опросниковыми методами и обозначаются термином «well-being» (благополучие). Согласно данным рисунка 1, динамическое наблюдение показателей самочувствия, активности и настроения продемонстрировало нахождение параметров по всей выборке на среднем уровне (по сравнению с вы-

боркой стандартизации, предложенной Psychometric Expert). Зафиксированы относительно большие колебания замеров по показателям самочувствия и активности по сравнению с настроением. Ту же тенденцию можно заметить, сравнивая утренние и вечерние тренды. Это может свидетельствовать о высоком уровне субъективного благополучия лесозаготовителей в течение вахтового периода. Самочувствие сотрудников в течение всего вахтового периода благоприятное, активность сотрудников – высокая, особенно утром. Настроение также находится на высоком уровне; в утреннее время выше, чем в вечернее. Это может говорить о мотивировании сотрудниками самих себя для работы, за счёт чего может быть компенсирована недостаточность внутренних физиологических ресурсов.

Оценка колебаний динамических кривых субъективных оценок благополучия в особые периоды, указанные в гипотезе, позволяет зафиксировать быстрое вхождение в работу в начале вахты и незначительное снижение в последние дни вахты. Период пересменки характеризуется снижением всех трёх показателей в вечерние замеры уже накануне пересменки, на 6-й день; ещё более низкие значения получены вечером 7-го дня, а далее ситуация выравнивается. Утренний замер 7-го дня демонстрирует некий подъем как маркер позитивного настроения к переходу на другой режим труда и отдыха. Таким образом, на основании субъективных оценок благополучия в течение вахты днями риска для безопасности труда следует считать день пересменки и день накануне.

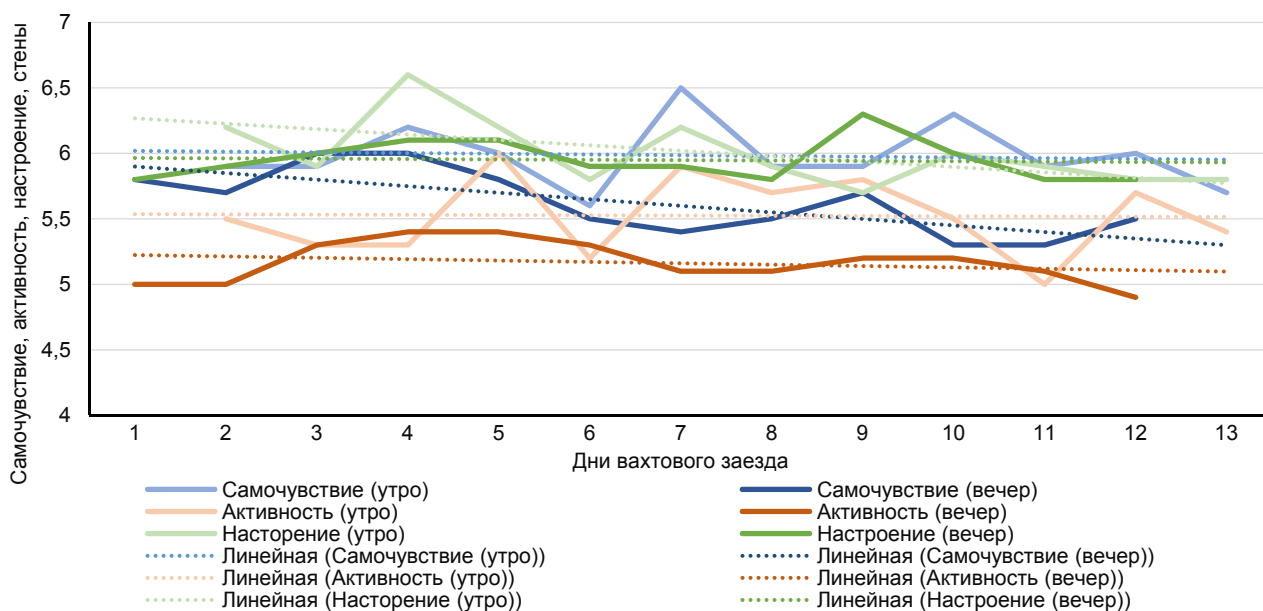


РИС. 1.

Динамика самооценки самочувствия, активности и настроения лесозаготовителей в течение вахтового периода. Оценки по шкалам переведены в стены (от 1 до 10) и рассчитаны в программе Psychometric Expert: средний уровень значений по выборке стандартизации находится в диапазоне от 5 до 6

FIG. 1.

Dynamics of self-assessment of well-being, activity and insistence of loggers during the shift period. Scores on the scales are converted into stens (from 1 to 10) and calculated in the Psychometric Expert program: the average level of values for the standardization sample is in the range from 5 to 6

Для изучения неосознаваемых компонентов состояний, связанных с работоспособностью, применён проективный цветовой тест М. Люшера с расчётом соответствующего коэффициента по Г.А. Аминеву, отражающего положение красного, жёлтого и зелёного цветов в предпочтениях вахтовых сотрудников.

Согласно рисунку 2, уровень работоспособности лесозаготовителей в течение всего периода высокий, за исключением последних дней вахты. Максимальный подъём данного показателя наблюдается в середине вахтового заезда и связан с пересменкой. Наблюдаются максимальные за весь период значения работоспособности утром и вечером 6-го дня вахты (накануне пересменки). Высокие значения показателя зафиксированы и вечером 7-го дня. При соотношении субъективных и проективных показателей следует обратить внимание на противонаправленные тенденции, резюмируя которые, отмечаем неосознаваемую мобилизацию профессионалов утром за день до пересменки и осознание подъема работоспособности вечером. Наоборот, в день пересменки утром более высокие значения субъективных оценок на фоне низких неосознаваемых оценок.

Эти характеристики важно соотнести с объективными показателями работоспособности и состояния сотрудников, т. к. по результатам наших предыдущих исследований [21] установлено, что они могут существенно различаться. В таблице 2 представлены данные об этих параметрах, измеренных с помощью аппаратных психофизиологических методик.

Как видно из таблицы 2, операторская работоспособность лесозаготовителей в целом не дости-

гает высокого уровня. Она включает в себя оценку скорости и качества работы. Детальный анализ этих параметров на данной выборке привёл к выводу о низком качестве при скорости выполнения задания выше среднего. В первые 5 дней вахтового периода работоспособность снижена, что может быть обусловлено периодом вработывания, который особенно труден для сотрудников, начинающих свою деятельность в ночную смену. Сниженный уровень работоспособности наблюдается также в вечернее время на 6-й и 7-й дни, что обусловлено пересменкой с дневной смены на ночную и наоборот. Это требует от сотрудников активизации адаптационных ресурсов, в связи с чем их психофизиологические показатели снижаются. Таким образом, мобилизация утром за день до пересменки подтверждается проективными и объективными методами; далее следует снижение этих показателей к вечеру до низкого уровня на фоне повышения субъективных самочувствия, активности и настроения. В день пересменки по объективным параметрам есть небольшой подъём работоспособности с низкого уровня до уровня ниже среднего, при этом ее субъективные показатели высокие утром со снижением к вечеру, а проективные, наоборот, утром снижены, а к вечеру повышаются. После пересменки фиксируется стабильный переход операторской работоспособности (объективно) от более низких показателей к более высоким всю вторую половину вахтового периода.

Оценка работоспособности традиционно в гомеостатическом ресурсном подходе сопоставляется с оценкой резервов организма. В настоящем исследовании



РИС. 2.

Динамика уровня работоспособности лесозаготовителей в течение вахтового периода: от 16 до 20,9 – высокая работоспособность

FIG. 2.

Dynamics of the level of efficiency of loggers during the shift period: from 16 to 20.9 – high efficiency

ТАБЛИЦА 2
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОПЕРАТОРСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СОТРУДНИКОВ ЛЕСОЗАГОТОВИТЕЛЬНОГО ПРЕДПРИЯТИЙ В ТЕЧЕНИЕ ВАХТОВОГО ЗАЕЗДА (МЕДИАНА)

TABLE 2
DYNAMICS OF CHANGES IN OPERATOR EFFICIENCY, FUNCTIONAL STATE AND FUNCTIONAL CAPABILITIES OF EMPLOYEES OF LOGGING ENTERPRISES DURING ROTATIONAL ARRIVAL (MEDIAN)

Функциональное состояние	Время изменения	День заезда/день недели												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
		Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
Операторская работоспособность	утро	–	4	2	2	2	4	3	4	4	3	4	4	3
	вечер	2	4	2	4	4	2	2	3	3	4	4	3	–
Уровень функционального состояния	утро	–	4	3	4	1	4	4	3	3–4	4	3	3	3–4
	вечер	3	3	3–4	3–4	4	4	4	4	4	4	4	4	–
Уровень функциональных возможностей	утро	–	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	вечер	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	–

Примечание. Операторская работоспособность: 2 – сниженная; 3 – ниже среднего; 4 – средняя. Уровень функционального состояния: 1 – негативное; 3 – допустимое; 4 – близкое к оптимальному. Уровень функциональных возможностей: 6 – высокий.

для оценки ресурсов использована аппаратная методика ВКМ. Схожая с операторской работоспособностью динамика наблюдается по уровню функционального состояния, которое в вечернее время в первые 4 дня является допустимым, а на пятый день утром зафиксировано негативное состояние работников. Так как большинство сотрудников обладают высоким уровнем функциональных резервов (как видно из данных таблицы 2), они имеют достаточно высокий потенциал и внутренние ресурсы для преодоления негативного воздействия профессиональной среды, обеспечивающие хорошие адаптационные возможности. В то же время на этом высоком ресурсном фоне наблюдаются снижение работоспособности и функционального состояния до допустимого уровня.

Вторую неделю вахтового заезда функциональные состояния и работоспособность незначительно повышаются. Мы можем это связывать как с завершением периода вработывания после пересменки, переходом на фазу оптимального функционирования, так и с поддержанием этого уровня за счет мотивационных аспектов, обусловленных близостью завершения рабочего и началом межвахтового периодов.

Оценка функциональных состояний требует учёта как позитивных, так и негативных аспектов. Стресс относят к неблагоприятным функциональным состояниям, связанным с неблагоприятием, рисками травматизма и низкой адаптивностью вахтового персонала.

По проективным показателям Г.А. Аминова для методики М. Люшера стресс находится в пределах нормы в течение всего периода; спад отмечается в середине вахтового периода на 6-й день до пересменки, после которой утром в день пересменки он снова повышается до начального уровня с временным снижением ве-

чером 7-го дня. Это подтверждает идею о мобилизации ресурсов в период пересменки, которая воспринимается человеком как эустресс и приводит к устойчивому повышению операторской работоспособности при стабильных показателях благополучия во второй половине вахтового периода.

Объективная оценка стресса проведена биохимическим методом через определение свободного кортизола в слюне. Как видно из данных рисунка 3, показатели кортизола свидетельствуют о том, что уровень стресса в течение всего вахтового периода выше нормы. Зафиксирован двухфазный характер динамической кривой свободного кортизола с негативным трендом и пиком на утро 8-го дня (день после пересменки), при этом линия в первой половине расположена явно выше, чем во второй. Полученные данные подтверждают выводы о мобилизации для пересменки, зафиксированной при анализе позитивных характеристик функциональных состояний лесозаготовителей. Эта мобилизация потребовала функциональных перестроек организма, что отразилось на гормональном уровне. Следует отметить, что при высоких показателях функциональных резервов организма (по ВКМ) эта мобилизация выступила эустрессом и оказала положительное воздействие на результативность труда.

Для уточнения статистической значимости пиков в динамике проведён сравнительный анализ уровня свободного кортизола, измеренного в 1-й и 2-й (начало вахты), 7-й и 8-й (середина вахты) и остальные дни (весь период без 1-го, 2-го, 7-го и 8-го дней) непараметрическим статистическим критерием Краскела – Уоллиса. Расчётное значение критерия 0,013 при уровне статистической значимости $p = 0,049$ подтвердило нашу гипотезу.

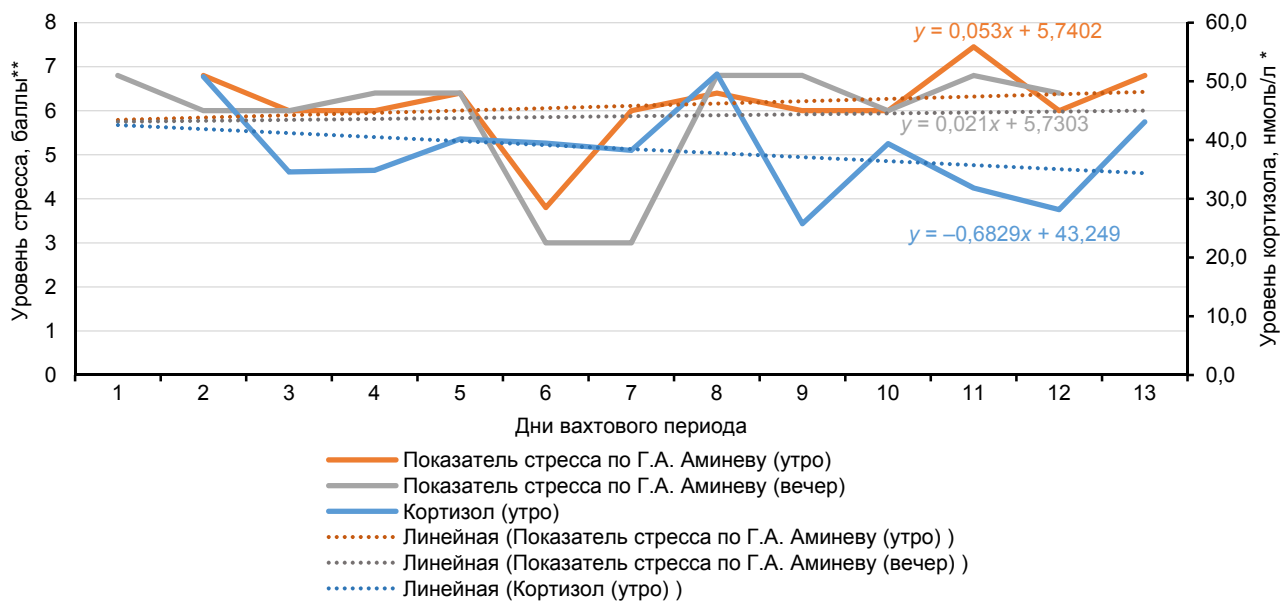


РИС. 3.

Динамика содержания свободного кортизола и проективного показателя уровня стресса (по методике М. Люшера) лесозаготовителей в течение вахтового периода: * – норма содержания кортизола в слюне < 19,1 нмоль/л; ** – если показатель стресса по Г.А. Аминеву (для методики М. Люшера) больше 20 баллов, то наблюдается проявление стрессового состояния

FIG. 3.

Dynamics of the free cortisol content and projective indicator of the stress level (according to the M. Luscher's method) of loggers during the shift period: * – the norm of the content of cortisol in saliva < 19.1 nmol/l; ** – if the stress indicator according to G.A. Aminev (for the method of M. Luscher) is more than 20 points, then a manifestation of a stressful state is observed

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты динамического наблюдения функциональных состояний вахтовых работников лесозаготовительного предприятия соотносятся с результатами наших предыдущих исследований, в которых показаны их зависимость от этапа вахтового периода (начало, середина или конец) и противоречия при измерении объективными, субъективными и проективными методами [21]. При этом получены новые закономерности, комплексно анализирующие функциональные состояния в период пересменки. Отличительной чертой данного эмпирического объекта является физический труд на открытом воздухе при высоком уровне функциональных резервов организма, что позволяет компенсировать высокий уровень кортизола и напряжение, связанное с изменением режима труда и отдыха в период пересменки. Положительное влияние этого мобилизационного периода проявлено явной двухфазностью динамических кривых позитивных и негативных аспектов функциональных состояний. Отмечены разнонаправленные изменения в объективных, субъективных и проективных показателях состояний, ярко демонстрирующие сложную фазу адаптации, схожую с картиной перекрёстной сенсibilизации.

Следует также отметить, что более низкие показатели функционального состояния и повышение стресса на 1-й, 7-й и 8-й дни вахтового заезда могут быть так-

же обусловлены днями недели (эти дни являются понедельниками и вторниками), в соответствии с работами других исследователей. В исследованиях установлено, что несчастные случаи при лесозаготовках происходят в основном в первой половине рабочей недели, в частности в понедельник и вторник [27–32].

Полученные результаты относительно положительной динамики состояний работников лесозаготовительного предприятия в вахтовый период могут быть обусловлены сезоном года. Настоящее исследование проведено в ноябре 2020 г.: этот период времени не отмечается исследователями как максимально неблагоприятный. Исследования указывают на наибольшую интенсивность несчастных случаев на лесозаготовках в летнее время [29], а также в январе, феврале и марте [27, 32, 38]. В связи с этим считаем необходимым продолжить свои исследования и провести дополнительное исследование в январе-феврале для возможности сравнительного анализа.

Результаты настоящего исследования могут быть объяснены автоматизацией производства, которая предполагает снижение риска травматизма в связи с уменьшением доли физического труда, комфортностью механизированной техники. Уровень аварийности при вырубке ручным способом в 4 раза выше, чем при механизированной заготовке леса, как в Луизиане (США) [39] и в Швеции [40], так и в России [41].

М. Jankovský и соавт. [32] в своей работе установили, что число несчастных случаев на производстве в лесном хозяйстве можно снизить за счёт дальнейшей механизации лесозаготовок, обеспечения рабочих (как служащих, так и независимых подрядчиков) достаточными знаниями о безопасных методах работы и стимулировании их к безопасной работе.

Результаты динамического наблюдения операторской работоспособности в течение вахтового периода продемонстрировали низкое качество выполнения заданий по методике СЗРМ при высоких скоростных показателях. Это обстоятельство актуализирует необходимость работы по повышению ценности безошибочной работы в соответствии с утверждённой технологией для эффективности и безопасности труда. Соотнеся эти результаты с анализом психосоциальных факторов в работе лесозаготовителей на данном предприятии, мы рекомендовали внести изменения в систему мотивации за хорошо выполненную работу. Необходимо замечать успехи работников – это будет являться дополнительной мотивацией для эффективной и качественной работы. Требуется разъяснить существующую систему материальной и нематериальной мотивации персонала для повышения осведомлённости сотрудников и понимания принципов справедливости и ключевых показателей эффективности при назначении оплаты труда.

В целом функциональные состояния лесозаготовителей демонстрируют позитивный уровень на протяжении всего вахтового периода, а значит и достаточно хорошие организационную культуру и культуру безопасности на предприятии, на котором проводилось настоящее исследование. Другими словами, безопасность труда и здоровье персонала являются важными ценностями и приоритетами предприятия, определяющими поведение сотрудников, которое поддерживается комплексом организационных мер.

Несмотря на это, следует помнить, что деятельность на лесозаготовках всегда сопряжена с действием следующих факторов риска, обусловленных: окружающей средой на рабочем месте (условия местности; погодные условия, в частности высокие и низкие температуры, ветер, лёд, снег и дождь; биологические агенты); использованием машин и инструментов; подверженностью большим нагрузкам; воздействием физических факторов (шум, вибрация); воздействием древесной пыли и выхлопных газов [30].

Адаптированность к перечисленным факторам во многом зависит от личности сотрудников. К. Melemez [23] в исследовании, проведённом в Турции, при анализе факторов риска несчастных случаев на лесозаготовках со смертельным исходом подчёркивал, что личностные факторы (непригодность для работы) и организационный фактор (неподходящий выбор рабочих) включены в число факторов, которые могут сильно повлиять на риск аварии на лесных работах. Импульсивные и экстравертированные сотрудники больше предрасположены к риску несчастных случаев [42]. Финскими учёными установлена взаимосвязь выгорания и вероятности получения тяжёлых травм у работников лесозаготовительного производства [43].

Следующим важным фактором, влияющим на функциональные состояния работников, является продолжительность смены/рабочего дня. Например, в Новой Зеландии продолжительность дневной смены – в среднем 9,4 часа без учёта поездок, при этом операторы машин могут работать более длительное время из-за технического обслуживания и ремонта [6]. Периоды покоя и их продолжительность оказывают большое влияние на уменьшение мышечной боли, прежде всего у механизаторов [44], а также на усталость, причину травм и несчастных случаев [45].

Проведённый анализ позволил определить особенности динамики состояния лесозаготовителей при вахтовой организации труда на Крайнем Севере и сформулировать актуальные задачи психологического сопровождения и уточнить направления работы в области управления персоналом лесозаготовительных предприятий. В то же время следует отметить ограничения настоящего исследования. Во-первых, это объём выборки, который обусловлен количеством одновременно находящихся на делянке сотрудников. В настоящем исследовании приняли участие 24 сотрудника из 30 присутствующих в данный период на объекте. Из-за каждодневного динамического исследования состояния работников, в том числе аппаратными методами, не было возможности одновременного проведения исследования на двух делянках. Во-вторых, исследование, проведённое на одном объекте, позволяет определить и учесть факторы, имеющие свою специфику, которые могут отличаться на других объектах. В связи с этим авторский коллектив планирует в дальнейшем осуществить дополнительные исследования на других делянках в другие сезоны года для возможности определения общих закономерностей.

В связи с тем, что результаты настоящей статьи отражают лишь часть проведённого исследования, которое также включало оценку психосоциальных факторов на рабочем месте, факторов риска, профессиональной эффективности и личностных свойств сотрудников с различной степенью адаптированности к труду, то его продолжением будут описание взаимосвязи перечисленных характеристик и дальнейшая разработка рекомендаций для предприятия по оптимизации организации труда и психологической адаптированности персонала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам анализа динамики функциональных состояний лесозаготовителей можно отметить следующее:

- согласно объективным, проективным и субъективным показателям функциональных состояний, наблюдаются стабильно благоприятный их уровень с разнонаправленными пиками в период пересменки и небольшим снижением в конце вахты и несколько более высокая операторская работоспособность во второй половине вахтового периода;

• показано, что период пересменки является умеренно стрессогенным и связан с перестройками в организме и психике работников, что ярко проявлено при измерении всех характеристик функциональных состояний лесозаготовителей. Следует отметить, что в период пересменки возрастают риски, связанные с эффективностью и безопасностью труда, что, несомненно, требует учёта менеджментом предприятий. Сам факт смены значительно повышает стресс и напряжение. Можно рекомендовать рассмотреть вариант работы сотрудников в одну смену (дневную или ночную) в течение всего вахтового периода. При этом следует обращать внимание на то, что некоторые сотрудники имеют затруднённую адаптацию к работе в ночной период.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке проекта FSRU-2020-006 в рамках выполнения государственного задания на проведение фундаментальных научных исследований по теме «Оценка психологических рисков в профессиональной деятельности специалистов экстремального профиля» (2020–2022).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crowe M. Eden logging investigation and training team – the first two years. *Aust Fores.* 1982; 45: 98-106.
2. International Labour Organization (ILO). *Safety and health in forestry work: An ILO code of practice.* International Labour Office; 1998.
3. Blombäck P. Improving occupational safety and health: The International Labour Organization's contribution. In: Enters T, Durst PB, Applegate GB, Kho PCS, Man G (eds). *Asia-Pacific Forestry Commission International Conference Proceedings (26 February – 1 March 2001, Kuching, Malaysia).* Food and Agriculture Organization of the United Nations Regional Office for Asia and the Pacific Bangkok; 2002.
4. McCormack B. Safety and occupational health in forestry operations in Australia – changes in approach through time. In: Enters T, Durst PB, Applegate GB, Kho PCS, Man G (eds). *Asia-Pacific Forestry Commission International Conference Proceedings (26 February – 1 March 2001, Kuching, Malaysia).* Food and Agriculture Organization of the United Nations Regional Office for Asia and the Pacific Bangkok; 2002.
5. Yoshimura T, Acar H. Occupational safety and health conditions of forestry workers in Turkey. *J For Res.* 2004; 9: 225-232.
6. Lilley R, Feyer AM, Kirk P, Gander P. A survey of forest workers in New Zealand. Do hours of work, rest, and recovery play a role in accidents and injury? *J Safety Res.* 2002; 33(1): 53-71. doi: 10.1016/s0022-4375(02)00003-8
7. Gandaseca S, Yoshimura T. Occupational safety, health, and living conditions of forestry workers in Indonesia. *J For Res.* 2001; 6: 281-286.
8. Maeda T, Kaneko Sh, Ohta M, Tanaka K, Sasaki A, Fukushima T. Risk factors for heatstroke among Japanese forestry workers. *J Occup Health.* 2006; 48(4): 223-229. doi: 10.1539/joh.48.223
9. Tausig M, Fenwick R. Unbinding time: alternate work schedules and work-life balance. *J Family Econ Issues.* 2001; 22: 101-119.
10. McCarthy G, Almeida S, Ahrens J. Understanding employee well-being practices in Australian organisations. *Int J Health Wellness Soc.* 2011; 1: 181-198.
11. Ананенков А.Г., Ставкин Г.П., Андреев О.П., Салихов З.С., Арабский А.К., Боровиков В.А., и др. *Социальные аспекты технического регулирования вахтового метода работы в условиях Крайнего Севера.* М.: Недра; 2004.
12. Федотов Д.М., Мелькова Л.А., Подоплекин А.Н. Функциональное состояние организма человека при морских трансширотных рейсах в условиях Арктики. *Журнал медико-биологических исследований.* 2017; 5(1): 37-47.
13. Хаснулина А.В., Хаснулин В.И. Влияние психоэмоционального стресса на адапционно-восстановительный потенциал человека в условиях вахтового труда на Севере. *Экология человека.* 2010; 12: 18-22.
14. Roozbehani A, Tarkhan M, Alipour A, Saffarina M. Comparing personality change of the newly employed and old employees working at the offshore oil industry: A cross-sectional study. *J Psychol Clin Psychiatry;* 2018; 9(6): 615-618.
15. Velandar F, Schineanu A, Liang W, Midford R. Digging for gold and coming up blue: A health survey in the mining industry. *Aust N Z J Health Safety Environ.* 2010; 26: 389-401.
16. Vojnovic P, Bahn S. Depression, anxiety and stress symptoms among fly-in fly-out Australian resource industry workers. *J Health Saf Environ.* 2015; 31: 207-223.
17. Богатырева Е.В. *Методы обеспечения безопасности персонала нефтегазовых платформ арктического шельфа:* автореф. дис. ... канд. техн. наук. М.; 2004.
18. Дегтева Г.Н., Корнеева Я.А., Симонова Н.Н. Личный ресурс работников нефтегазовых компаний в условиях адаптации к неблагоприятным климато-географическим условиям Арктики. *Экология человека.* 2017; 9: 15-21. doi: 10.33396/1728-0869-2017-9-15-21
19. Albrecht SL, Anglim J. Employee engagement and emotional exhaustion of fly-in-fly-out workers: A diary study. *Aust J Psychol.* 2018; 70(1): 66-75.
20. Miller P, Brook L, Stomski NJ, Ditchburn G, Morrison P. Depression, suicide risk, and workplace bullying: A comparative study of fly-in, fly-out and residential resource workers in Australia. *Australian Health Review: A Publication of the Australian Hospital Association.* 2019; 44(2): 248-253.
21. Korneeva Ya, Simonova N. Job stress and working capacity among fly-in-fly-out workers in the oil and gas extraction industries in the Arctic. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17: 7759.
22. Korneeva Ya, Simonova N. Psychological adaptation of shift staff of different activities in the Far North. *Int J Occup Saf Ergonomics (JOSE).* 2021; 2: 1-44.
23. Melemez K. Risk factor analysis of fatal forest harvesting accidents: A case study in Turkey. *Safety Sci.* 2015; 79: 369-378.
24. Schirmer J, Dunn C, Loxton E, Dare M. *Socioeconomic impacts of forest industry change: A baseline study of the Tasmanian forest industry.* CRC for Forestry. Cooperative Research Centre for Forestry Technical Report 214. Interim Report; 2011.

25. Bowen J, Hinze A, Griffiths C. Investigating real-time monitoring of fatigue indicators of New Zealand forestry workers. *Accid Anal Prev*. 2019; 126: 122-141. doi: 10.1016/j.aap.2017.12.010

26. Mylek MR, Schirmer J. Beyond physical health and safety: supporting the wellbeing of workers employed in the forest industry. *Forestry: An International Journal of Forest Research*. 2015; 88(4): 391-406.

27. Tsioras PA, Rottensteiner C, Stampfer K. Wood harvesting accidents in the Austrian State Forest Enterprise 2000–2009. *Saf Sci*. 2014; 62: 400-408.

28. Wettmann O. *Berufsunfaelle in Forstbetrieben 2003 (Occupational Accidents in Forest Enterprises for the Year 2003)*. Luzern, Switzerland; 2005.

29. Lagerstrom E, Magzamen S, Rosecrance J. A mixed-methods analysis of logging injuries in Montana and Idaho. *Am J Ind Med*. 2017; 60: 1077-1087. doi: 10.1002/ajim.22759

30. Laschi A, Marchi E, Foderi C, Neri F. Identifying causes, dynamics and consequences of work accidents in forest operations in an alpine context. *Saf Sci*. 2016; 89: 28-35.

31. Wigglesworth E. Occupational injuries by hour of day and day of week: A 20-year study. *Aust N Z J Public Health*. 2006; 30: 505-508. doi: 10.1111/j.1467-842x.2006.tb00776.x

32. Jankovský M, Allman M, Allmanová Z. What are the occupational risks in forestry? Results of a long-term study in Slovakia. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(24): 4931. doi: 10.3390/ijerph16244931

33. Хаснулин В.И., Вильгельм В.Д., Воевода М.И., Зырянов Б.Н., Селятицкая В.Г., Куликов В.Ю., и др. *Медико-экологические основы формирования, лечения и профилактики заболеваний у коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа: методическое пособие для врачей*. Новосибирск: СО РАМН; 2004.

34. Luscher M. *The Luscher colour test*. Sydney; New York; 1983.

35. Sobchik LN. *Colorselection method. Modification of the eight-color Luscher test. A practical guide*. Saint Petersburg; 2001.

36. Аминев Г.А., Аминев Э.Г., Сафронов В.П. *Инструментарий пениценциарного психолога*. Уфа: УЮИ; 1997.

37. Doskin VA, Lavrent'eva NA, Miroshnikov MP, Sharay VB. Test of differentiated self-assessment of the functional state. *Quest Psychol*. 1973; 6: 141-145.

38. Ghaffariyan MR. Analysis of forestry work accidents in five Australian forest companies for the period 2004 to 2014. *J For Sci*. 2016; 62: 545-552.

39. Lefort AJ, de Hoop CP, Pine JC. Characteristics of injuries in the logging industry of Louisiana, USA: 1986 to 1998. *Int J For Eng*. 2003; 14: 75-89.

40. Axelsson SA. The mechanisation of logging in Sweden and its effect on occupational safety and health. *J Forest Eng*. 1998; 9(2): 25-31.

41. Gerasimov Yu, Sokolov A. Ergonomic evaluation and comparison of wood harvesting systems in Northwest Russia. *Applied Ergonomics*. 2014; 45(2): 318-338. doi: 10.1016/j.apergo.2013.04.018

42. Salminen S, Klen T, Ojanen K. Risk taking and accident frequency among Finnish forestry workers. *Safety Science*. 1999; 33: 143-153.

43. Ahola K, Salminen S, Toppinen-Tanner S, Koskinen A, Väänänen A. Occupational burnout and severe injuries: An eight-year prospective cohort study among Finnish forest industry workers. *J Occup Health*. 2013; 55: 450-457. doi: 10.1539/joh.13-0021-0a

44. Østensvik T, Veiersted KB, Cuchet E, Nilsen P, Hanse JJ, Carlzon C, et al. A search for risk factors of upper extremity disorders among forest machine operators: A comparison between France and Norway. *Int J Ind Erg*. 2008; 38: 1017-1027.

45. Tobisch R, Walker M, Weise G. Scientific review of forest machine technical ergonomics. In: Lewark S (ed.). *Scientific reviews of ergonomic situation in mechanized forest operations*. Inst. för Skogens Produkter och Mark-Nader; Sveriges Lantbruksuniversitet; 2005.

REFERENCES

1. Crowe M. Eden logging investigation and training team – the first two years. *Aust Fores*. 1982; 45: 98-106.

2. International Labour Organization (ILO). *Safety and health in forestry work: An ILO code of practice*. International Labour Office; 1998.

3. Blombäck P. Improving occupational safety and health: The International Labour Organization's contribution. In: Enters T, Durst PB, Applegate GB, Kho PCS, Man G (eds). *Asia-Pacific Forestry Commission International Conference Proceedings (26 February – 1 March 2001, Kuching, Malaysia)*. Food and Agriculture Organization of the United Nations Regional Office for Asia and the Pacific Bangkok; 2002.

4. McCormack B. Safety and occupational health in forestry operations in Australia – changes in approach through time. In: Enters T, Durst PB, Applegate GB, Kho PCS, Man G (eds). *Asia-Pacific Forestry Commission International Conference Proceedings (26 February – 1 March 2001, Kuching, Malaysia)*. Food and Agriculture Organization of the United Nations Regional Office for Asia and the Pacific Bangkok; 2002.

5. Yoshimura T, Acar H. Occupational safety and health conditions of forestry workers in Turkey. *J For Res*. 2004; 9: 225-232.

6. Lilley R, Feyer AM, Kirk P, Gander P. A survey of forest workers in New Zealand. Do hours of work, rest, and recovery play a role in accidents and injury? *J Safety Res*. 2002; 33(1): 53-71. doi: 10.1016/s0022-4375(02)00003-8

7. Gandaseca S, Yoshimura T. Occupational safety, health, and living conditions of forestry workers in Indonesia. *J For Res*. 2001; 6: 281-286.

8. Maeda T, Kaneko Sh, Ohta M, Tanaka K, Sasaki A, Fukushima T. Risk factors for heatstroke among Japanese forestry workers. *J Occup Health*. 2006; 48(4): 223-229. doi: 10.1539/joh.48.223

9. Tausig M, Fenwick R. Unbinding time: alternate work schedules and work-life balance. *J Family Econ Issues*. 2001; 22: 101-119.

10. McCarthy G, Almeida S, Ahrens J. Understanding employee well-being practices in Australian organisations. *Int J Health Wellness Soc*. 2011; 1: 181-198.

11. Ananenkov AG, Stavkin GP, Andreev OP, Salikhov ZS, Arabsky AK, Borovikov VA, et al. *Social aspects of technical regulation of the rotational work in conditions of Russia's Far North*. Moscow: Nedra; 2004. (In Russ.).

12. Fedotov DM, Melkova LA, Podoplekin AN. The functional state of the human body during translatititude sea voyages in the Arctic. *Journal of Medical and Biological Research*. 2017; 5(1): 37-47. (In Russ.).

13. Khasnulina AV, Khasnulin VI. Effect of psychoemotional stress on human adaptive-regenerative potential under shift work conditions in the North. *Human Ecology*. 2010; 12: 18-22. (In Russ.).

14. Roozbehani A, Tarkhan M, Alipour A, Saffarina M. Comparing personality change of the newly employed and old employees working at the offshore oil industry: A cross-sectional study. *J Psychol Clin Psychiatry*; 2018; 9(6): 615-618.
15. Velander F, Schineanu A, Liang W, Midford R. Digging for gold and coming up blue: A health survey in the mining industry. *Aust N Z J Health Safety Environ*. 2010; 26: 389-401.
16. Vojnovic P, Bahn S. Depression, anxiety and stress symptoms among fly-in fly-out Australian resource industry workers. *J Health Saf Environ*. 2015; 31: 207-223.
17. Bogatyreva EV. *Methods for ensuring the safety of personnel on oil and gas platforms on the Arctic shelf*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Tech.). Moscow; 2004. (In Russ.).
18. Degteva GN, Korneeva YA, Simonova NN. Personal resources of oil and gas workers for the purposes of adaptation to the negative arctic climate and geographical conditions. *Human Ecology*. 2017; 9: 15-21. (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2017-9-15-21
19. Albrecht SL, Anglim J. Employee engagement and emotional exhaustion of fly-in-fly-out workers: A diary study. *Aust J Psychol*. 2018; 70(1): 66-75.
20. Miller P, Brook L, Stomski NJ, Ditchburn G, Morrison P. Depression, suicide risk, and workplace bullying: A comparative study of fly-in, fly-out and residential resource workers in Australia. *Australian Health Review: A Publication of the Australian Hospital Association*. 2019; 44(2): 248-253.
21. Korneeva Ya, Simonova N. Job stress and working capacity among fly-in-fly-out workers in the oil and gas extraction industries in the Arctic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 7759.
22. Korneeva Ya, Simonova N. Psychological adaptation of shift staff of different activities in the Far North. *Int J Occup Saf Ergonomics (JOSE)*. 2021; 2: 1-44.
23. Melemez K. Risk factor analysis of fatal forest harvesting accidents: A case study in Turkey. *Safety Sci*. 2015; 79: 369-378.
24. Schirmer J, Dunn C, Loxton E, Dare M. *Socioeconomic impacts of forest industry change: A baseline study of the Tasmanian forest industry*. CRC for Forestry. Cooperative Research Centre for Forestry Technical Report 214. Interim Report; 2011.
25. Bowen J, Hinze A, Griffiths C. Investigating real-time monitoring of fatigue indicators of New Zealand forestry workers. *Accid Anal Prev*. 2019; 126: 122-141. doi: 10.1016/j.aap.2017.12.010
26. Mylek MR, Schirmer J. Beyond physical health and safety: supporting the wellbeing of workers employed in the forest industry. *Forestry: An International Journal of Forest Research*. 2015; 88(4): 391-406.
27. Tsiaras PA, Rottensteiner C, Stampfer K. Wood harvesting accidents in the Austrian State Forest Enterprise 2000–2009. *Saf Sci*. 2014; 62: 400-408.
28. Wettmann O. *Berufsunfaelle in Forstbetrieben 2003 (Occupational Accidents in Forest Enterprises for the Year 2003)*. Luzern, Switzerland; 2005.
29. Lagerstrom E, Magzamen S, Rosecrance J. A mixed-methods analysis of logging injuries in Montana and Idaho. *Am J Ind Med*. 2017; 60: 1077-1087. doi: 10.1002/ajim.22759
30. Laschi A, Marchi E, Foderi C, Neri F. Identifying causes, dynamics and consequences of work accidents in forest operations in an alpine context. *Saf Sci*. 2016; 89: 28-35.
31. Wigglesworth E. Occupational injuries by hour of day and day of week: A 20-year study. *Aust N Z J Public Health*. 2006; 30: 505-508. doi: 10.1111/j.1467-842x.2006.tb00776.x
32. Jankovský M, Allman M, Allmanová Z. What are the occupational risks in forestry? Results of a long-term study in Slovakia. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(24): 4931. doi: 10.3390/ijerph16244931
33. Khasnulin VI, Vilgelm VD, Voevoda MI, Zyryanov BN, Selyatitskaya VG, Kulikov VYu, et al. Medico-ecological bases for the development, treatment and prevention of diseases in the indigenous population of the Khanty-Mansiisk Autonomous District: A manual for physicians. Novosibirsk: SO RAMN; 2004. (In Russ.).
34. Luscher M. *The Luscher colour test*. Sydney; New York; 1983.
35. Sobchik LN. *Color selection method. Modification of the eight-color Luscher test. A practical guide*. Saint Petersburg; 2001.
36. Аминев Г.А., Аминев Э.Г., Сафронов В.П. *Инструментарий пенитенциарного психолога*. Уфа: УЮИ; 1997.
37. Doskin VA, Lavrent'eva NA, Miroshnikov MP, Sharay VB. Test of differentiated self-assessment of the functional state. *Quest Psychol*. 1973; 6: 141-145.
38. Ghaffariyan MR. Analysis of forestry work accidents in five Australian forest companies for the period 2004 to 2014. *J For Sci*. 2016; 62: 545-552.
39. Lefort AJ, de Hoop CP, Pine JC. Characteristics of injuries in the logging industry of Louisiana, USA: 1986 to 1998. *Int J For Eng*. 2003; 14: 75-89.
40. Axelsson SA. The mechanisation of logging in Sweden and its effect on occupational safety and health. *J Forest Eng*. 1998; 9(2): 25-31.
41. Gerasimov Yu, Sokolov A. Ergonomic evaluation and comparison of wood harvesting systems in Northwest Russia. *Applied Ergonomics*. 2014; 45(2): 318-338. doi: 10.1016/j.apergo.2013.04.018
42. Salminen S, Klen T, Ojanen K. Risk taking and accident frequency among Finnish forestry workers. *Safety Science*. 1999; 33: 143-153.
43. Ahola K, Salminen S, Toppinen-Tanner S, Koskinen A, Väänänen A. Occupational burnout and severe injuries: An eight-year prospective cohort study among Finnish forest industry workers. *J Occup Health*. 2013; 55: 450-457. doi: 10.1539/joh.13-0021-0a
44. Østensvik T, Veiersted KB, Cuchet E, Nilsen P, Hanse JJ, Carlzon C, et al. A search for risk factors of upper extremity disorders among forest machine operators: A comparison between France and Norway. *Int J Ind Erg*. 2008; 38: 1017-1027.
45. Tobisch R, Walker M, Weise G. Scientific review of forest machine technical ergonomics. In: Lewark S (ed.). *Scientific reviews of ergonomic situation in mechanized forest operations*. Inst. för Skogens Produkter och Mark-Nader; Sveriges Lantbruksuniversitet; 2005.

Сведения об авторах

Корнеева Яна Александровна – кандидат психологических наук, доцент, доцент кафедры психологии, ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: ya.korneeva@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9118-9539>

Симонова Наталья Николаевна – доктор психологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории психологии труда факультета психологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: n23117@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5658-6811>

Корнеева Анастасия Валерьевна – младший научный сотрудник отдела целевых научных программ и проектов научно-исследовательского управления, ФГАУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: arh.a.korneeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7146-0800>

Трофимова Анна Алексеевна – магистрант высшей школы педагогики, психологии и физической культуры, ФГАУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: annatrofimova100@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1751-7773>

Information about the authors

Yana A. Korneeva – Cand. Sc. (Psychol.), Docent, Associate Professor at the Department of Psychology, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: ya.korneeva@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9118-9539>

Natalya N. Simonova – Cand. Sc. (Psychol.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Labor Psychology, Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University, e-mail: n23117@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5658-6811>

Anastasiya V. Korneeva – Junior Research Officer at the Department of Targeted Scientific Programs and Projects of the Research Department, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: arh.a.korneeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7146-0800>

Anna A. Trofimova – Master's Degree Student at the Higher School of Pedagogy, Psychology and Physical Culture, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: annatrofimova100@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1751-7773>

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

ВЗРОСЛЫЕ С ТИПИЧНЫМ И АТИПИЧНЫМ РАЗВИТИЕМ: АСПЕКТЫ САМОРЕАЛИЗАЦИИ

Шипова Н.С.,
Опекина Т.П.

ФГБОУ ВО «Костромской
государственный университет»
(156005, г. Кострома, ул. Дзержинского,
17, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Наталья Сергеевна Шипова,
e-mail: ronia_777@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Стремление реализовать себя свойственно людям вне зависимости от состояния здоровья. Научная проблема базируется на необходимости исследования условий, ресурсов и психологических последствий, обеспечивающих самореализацию лиц с атипичным развитием в сравнении с типично развивающимися людьми.

Целью исследования является анализ специфики самореализации лиц с типичным и атипичным развитием, её ресурсов и последствий.

Методы. Выборка включала 93 человека с нормативным и нарушенным развитием (нарушения зрения, слуха, опорно-двигательного аппарата, соматические заболевания). Использовались опросные методики: тест суждений самореализации личности С.И. Кудинова; тест жизнестойкости С. Мадди, Д.А. Леонтьева и Е.И. Рассказовой; шкала субъективного счастья С. Любомирски и Х. Леппер (в адаптации Д.А. Леонтьева и Е.Н. Осина); шкала субъективного благополучия А. Перуэ-Баду (в адаптации М.В. Соколовой); шкала сочувствия к себе К. Нефф (в адаптации К.А. Чистопольской и др.); шкала субъективной витальности Р.М. Райана и С. Фредерика (в адаптации Л.А. Александровой); опросник оценки копинг-стратегий «COPE» Ч. Карвера и др. (в адаптации Т.О. Гордеевой и др.); а также авторское интервью.

Результаты. Характеристики самореализации лиц с типичным и атипичным развитием не имеют значимых различий. Субъектам с нарушениями развития более свойственна пессимистичность в контексте самореализации. Наиболее успешными сферами самореализации лиц с атипичным развитием являются личностный рост и семейные отношения. В сферах, связанных с контактами с внешней средой (учёба, досуг, межличностные взаимодействия), более реализованы лица с типичным развитием. Выявлена специфика в аспектах самореализации, компонентах жизнестойкости, субъективного благополучия, сочувственного отношения к себе и предпочитаемых копинг-стратегиях.

Заключение. Существует специфика в аспектах самореализации, её ресурсах и последствиях у лиц с типичным и атипичным развитием.

Ключевые слова: самореализация, лица с инвалидностью, жизнестойкость, витальность, субъективное благополучие, счастье, сочувствие к себе, копинг-стратегии

Статья получена: 16.02.2022
Статья принята: 28.06.2022
Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Шипова Н.С., Опекина Т.П. Взрослые с типичным и атипичным развитием: аспекты самореализации. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 152-163. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.18

ADULTS WITH TYPICAL AND ATYPICAL DEVELOPMENT: ASPECTS OF SELF-REALIZATION

Shipova N.S.,
Opekina T.P.

Kostroma State University
(Dzerzhinskogo str. 17, Kostroma
156005, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya S. Shipova,
e-mail: ronia_777@mail.ru

ABSTRACT

The desire to realize oneself is characteristic of people, regardless of the state of health. The scientific problem is based on the need to study the conditions, resources and psychological consequences that ensure self-realization of persons with atypical development in comparison with typically developing people.

The aim of the study. *To analyze the specifics of self-realization of people with typical and atypical development, its resources and consequences.*

Methods. *The sample included 93 people with normative and impaired development (impaired vision, hearing, musculoskeletal system, somatic diseases). Questionnaire methods were used: the test of judgments of self-realization of the personality by S.I. Kudinov; hardiness test of S. Maddi, D.A. Leontiev and E.I. Rasskazova; scale of subjective happiness by S. Lubomirsky and H. Lepper (adapted by D.A. Leontiev and E.N. Osin); scale of subjective well-being A. Perrudet-Badoux (adapted by M.V. Sokolova); self-compassion scale by K. Neff (adapted by K.A. Chistopolskaya et al.); scale of subjective vitality R.M. Ryan and S. Frederick (adapted by L.A. Alexandrova); coping strategies evaluation questionnaire COPE by C. Carver et al. (adapted by T.O. Gordeeva et al.); as well as an author's interview.*

Results. *Characteristics of self-realization of persons with typical and atypical development do not have significant differences. Subjects with developmental disorders are more likely to be pessimistic in the context of self-realization. The most successful areas of self-realization for people with atypical development are personal growth and family relationships. In areas related to contacts with the external environment (study, leisure, interpersonal interaction), people with typical development are more realized. The specifics in the aspects of self-realization, components of resilience, subjective well-being, sympathetic attitude towards oneself and preferred coping strategies are revealed.*

Conclusion. *There is specificity in the aspects of self-realization, its resources and consequences in people with typical and atypical development.*

Key words: *self-realization, persons with disabilities, resilience, vitality, subjective well-being, happiness, self-compassion, coping strategies*

Received: 16.02.2022
Accepted: 28.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Shipova N.S., Opekina T.P. Adults with typical and atypical development: Aspects of self-realization. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 152-163. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.18

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос реализации собственного потенциала, достижения счастья является актуальным и значимым практически для каждого человека. Общество культивирует ориентацию на успех, достижение вершин в карьере, социальных отношениях, саморазвитии. А. Адлер считал, что стремление к самореализации является врождённым, он называл его основным законом жизни [1]. Соответственно, вне зависимости от различных факторов, в том числе имеющихся ограничений здоровья и жизнедеятельности, стремление реализовать себя является важным как с общественной, так и с субъективной точки зрения. Актуальность данной тематике придаёт также факт наличия большого количества лиц с нарушенным здоровьем (более 11,6 млн человек, по данным Росстата на 2021 г.). Сама проблема атипичного развития остро стоит в современном мире. Законодательство Российской Федерации закрепляет право каждого человека на культурную творческую деятельность, свободный выбор нравственных, эстетических и других позиций, приобщение к культурным ценностям, на доступ к государственным библиотечным, музейным, архивным фондам и т. п., право на гуманитарное и художественное образование, выбор его форм и способов. Однако на практике можно отметить, что в жизнедеятельности людей с ограниченными возможностями присутствует социально-культурное отчуждение. Существуют разнонаправленные точки зрения на данный вопрос. С медицинской точки зрения инвалидность – это то, что нужно диагностировать, лечить и излечивать посредством реабилитации или нормализации [2]. Социальная модель утверждает, что инвалидность – это не индивидуальное физическое состояние, а результат «социально обусловленного неравенства и зависимости» [3]. Однако в последнее время всё чаще учёные заявляют, что ошибочно рассматривать инвалидность в контексте индивидуальных физических и/или психических нарушений, изолированно от социального мира [4]. Интересна точка зрения, дифференцирующая *нарушение* (понимаемое в медицинской модели как естественный, биологический факт) и *инвалидность* (рассматриваемую как искусственная социальная классификация) [5]. В таком случае барьеры, с которыми сталкиваются люди с нарушениями здоровья, вызваны факторами, исходящими извне, а не их ограниченными возможностями. Это даёт нам возможность рассматривать самореализацию индивидов, имеющих нарушенное развитие, как реализацию собственного потенциала в особых условиях и ограничениях, накладываемых внешней средой. В России преимущественно существует ориентация на медицинскую модель инвалидности, предполагающую рассмотрение инвалидности как недуга, патологии. Следование данной модели ослабляет социальную позицию современного инвалида. Актуальные же исследования не ограничивают понимание инвалидности исключительно медицинским аспектом, а включают её в круг проблем культурной интеграции и самореализации (С.И. Кудинов, С.А. Хазова, Н.С. Шипова, Т.Н. Адеева, И.В. Тихонова) [6].

Мы анализируем атипичное развитие субъекта в контексте инвалидности, поставленной МСЭ, учитывая, что способность функционирования инвалида в некоторых (иногда во всех) сферах жизни ограничена по сравнению с типично развивающимся субъектом. При этом мы опираемся на определение ФЗ № 181 от 24.11.1995, в соответствии с которым инвалид – лицо, которое имеет нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ограничению жизнедеятельности и вызывающее необходимость его социальной защиты.

Инвалидность ставит перед человеком ряд специфических социально-психологических проблем. Наиболее распространёнными являются изоляция и фрустрация [7]. Сложность реализации себя в окружающем мире сталкивается с различными трудностями. Одной из них является восприятие инвалида окружением и возможная стигматизация [8–10]. Вопросы преодоления трудностей на пути личностного, профессионального роста интересовали учёных давно: примерами могут являться некоторые классические зарубежные концепции (К. Хорни, К. Роджерс, Ф. Перлз и др.). Ж.-П. Сартр понимал само существование человека как движущую силу его самореализации, предшествующей достижению его сущности [11]. Э. Фромм говорит о том, что, самосовершенствуясь, человек реализует свою природу [12]. С. Мадди [13] считает, что человек реализует себя общественно приемлемым и эффективным для социальной среды способом. В контексте самореализации большое значение имеет рассмотрение окружающей среды как окружения, предоставляющего *возможности* для действий, которые человек может использовать благодаря развитым телесным навыкам и способностям [14–16]. При таком рассмотрении инвалидность становится вопросом использования этих возможностей для реализации собственного потенциала.

Рассматривая особенности лиц с атипичным развитием с точки зрения субъектного подхода, важным является изучение основных психологических конструктов, свойственных каждому, вне зависимости от состояния здоровья: жизнестойкости как системы убеждений субъекта, которые позволяют ему оставаться активным и препятствуют негативным последствиям стресса [13]; совладающего поведения как осознанного, целенаправленного, адекватного личностным диспозициям и ситуации поведения, имеющего целью справиться с трудной жизненной ситуацией [17]; витальности как субъективного переживания обладания физической и психической энергией [18]; самоотношения в контексте сочувствия к себе как способности не осуждающе относиться к себе в ситуации неудач [19]. Все перечисленные конструкты, с нашей точки зрения, определяют специфику самореализации индивида, поскольку являются её ресурсами, то есть психологическими образованиями, на которые субъект мог бы опираться для осуществления желаемого процесса. При этом важно отметить, что данные конструкты у лиц с атипичным развитием могут различаться в своих особенностях в сравнении с лицами с типичным развитием, что отчасти подтверждается в исследованиях по схожей проблематике [20].

В научной литературе эти идеи также проявляются в виде тенденции рассматривать отношения атипично развивающегося индивида с окружающей средой как качественно отличающиеся от тех, которых он мог бы построить в здоровом состоянии. Г. Кангилхем предполагает, что человек считается инвалидом, когда он больше не может проявлять способность следовать новым нормам жизни [21]. J. Togo, J. Kiverstein и E. Rietveld вводят понятие переживания «я-не могу», которое побуждает инвалида сохранять всё вокруг как можно более стабильным, чтобы сохранить небольшую и хрупкую область «я-могу» и избежать опасного для жизни беспокойства [22].

Значимый вклад в анализ вопроса самореализации лиц с атипичным развитием сделан С.И. Кудиновым и его коллективом (создание системной модели, анализ самореализации лиц с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ), изучение самореализации в сетевом образовательном пространстве и др.) [23], П.А. Галушкиным (модель самореализации лиц с нарушениями здоровья, изучение самореализации лиц с нарушением зрения) [24], Л.А. Осьмуков (исследование сфер самореализации, рассмотрение самореализации студентов с инвалидностью как механизма социальной инклюзии) [25], Т.В. Борзовой, Е.С. Плотниковой (исследование самореализации в связи с самоконтролем личности) [26]. Таким образом, вопросы потенциала и его возможной реализации в разных жизненных аспектах, а также последствий этой реализации в контексте нарушенного развития продолжают быть актуальными на сегодняшний день не только в социальном, но и в научном планах.

Научная проблема, заявленная в исследовании, является междисциплинарной и лежит в области социальной, специальной, семейной психологии, а также психологии личности. Она базируется на необходимости исследования условий, факторов и психологических последствий, обеспечивающих самореализацию лиц с атипичным развитием, а также специфики самореализации данной категории лиц по сравнению с типично развивающимися людьми. В центре нашего внимания люди на разных этапах взрослости, имеющие нарушенное здоровье (физические и/или психические отклонения), в том числе инвалиды детства, их возможности и способности к самореализации в различных сферах жизни.

Целью исследования является анализ специфики самореализации лиц с типичным и атипичным развитием, её факторов и последствий.

Исследовательские вопросы: какова специфика самореализации лиц с разным статусом здоровья? Каковы различия между данными группами в ресурсах самореализации (вitalности, копинг-стратегиях, сочувственно-самоотношения) и её возможных последствий в виде счастья и субъективного благополучия?

МЕТОДЫ

Для проверки выдвинутых гипотез нами был составлен методический комплекс, в котором для изучения аспектов самореализации применялся тест суждений са-

морреализации личности (С.И. Кудинов) [23]. Для изучения ресурсов самореализации использовались: тест жизнестойкости С. Мадди в адаптации Д.А. Леонтьева и Е.И. Расказовой [27]; шкала субъективного счастья С. Любомирски и Х. Леппер в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.Н. Осина (измеряет эмоциональное переживание индивидом собственной жизни, отражающее общий уровень психологического благополучия) [28]; шкала субъективного благополучия А. Перуэ-Баду в адаптации М.В. Соколовой (включает переменные, связанные с эмоциональным состоянием, изменением настроения, удовлетворённостью повседневной жизнью, оценкой социального окружения, здоровья, а также наличием признаков психиатрической симптоматики) [29]; шкала сочувствия к себе К. Нефф в адаптации К.А. Чистопольской и др. (изучает способность по-доброму и неосуждающе относиться к себе в ситуации неудач) [30]; шкала субъективной витальности Р.М. Райана и С. Фредерика в адаптации Л.А. Александровой (направлена на оценку характерного для человека уровня витальности) [31], опросник оценки копинг-стратегий COPE Ч. Карвера и др. в адаптации Т.О. Гордеевой и др. (изучает предпочитаемые стратегии преодоления трудностей) [32], авторское полуструктурированное интервью (последовательно проясняющее специфику самореализации респондентов, трудности, с которыми они встречаются, способы их преодоления и дальнейшие перспективы развития собственной личности в различных сферах жизни).

Компьютерная статистическая обработка результатов производилась при помощи программы SPSS Statistics 22 (StatSoft Inc., США). Использовались следующие статистические процедуры: дескриптивная статистика (для обзорного описания результатов применения исследовательских инструментов), критерий Манна – Уитни (для определения различий признака в двух выборках), критерий Краскела – Уоллиса (для определения различий признака в нескольких независимых выборках), коэффициент корреляции Спирмена (для определения корреляционных связей между переменными), регрессионный анализ (для выявления влияния переменных).

Эмпирическая база исследования состояла из 93 человек в возрасте от 22 до 59 лет (средний возраст – $40,57 \pm 12,81$ года). Мужчин – 33 чел. (36 % опрошенных), женщин – 60 чел. (64 %). 7 % респондентов имеют среднее образование, 45 % – средне-специальное, 17 % – неоконченное высшее, а 31 % – высшее. 7 % опрошенных являются пенсионерами, 26 % работают в сфере образования, 9 % – в медицине, 3 % – в бизнесе, 6 % не работают, 39 % являются служащими в иных сферах. Выборка делится на две группы по критерию наличия нарушений здоровья: лица с типичным развитием (49 чел.) и лица с атипичным развитием (44 чел.) – в данной части выборки представлены следующие нозологические группы: нарушения зрения (5 чел.), слуха (5 чел.), опорно-двигательного аппарата (4 чел.) и лица, имеющие соматические заболевания (30 чел.). Мы ориентируемся на классификацию видов дизонтогенеза В.В. Лебединского, в соответствии с которой нашу выборку составили лица с дефицитным развитием, проявляющимся в тяжелых нарушениях отдельных систем анализаторов: зрения, слуха, речи,

опорно-двигательного аппарата, а также инвалидизирующих хронических соматических заболеваниях. Исследование построено на принципе добровольности, все участники давали согласие на его проведение, были мотивированы и заинтересованы, а также проинформированы о цели исследования и своих правах. Соблюдались принципы конфиденциальности и экологичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первым этапом исследования выступало определение основных характеристик самореализации по тесту суждений самореализации личности С.И. Кудинова. В таблице 1 представлены средние значения показателей самореализации лиц с типичным и атипичным развитием.

Результаты, полученные с помощью описательных статистик, позволяют отметить, что большая выраженность

как личностной, так и профессиональной самореализации отмечается у лиц с типичным развитием; при этом социальная самореализация более характерна для респондентов с нарушенным здоровьем. В то же время, и стандартное отклонение имеет больший размах у лиц с типичным развитием – им свойственна большая вариативность личностной и профессиональной самореализации, как в сторону больших, так и меньших значений. Стоит отметить большие значения по уровню самореализации, продемонстрированные респондентами с нормативным развитием. Также у лиц с типичным развитием отмечается более яркая выраженность большинства характеристик самореализации, за исключением инертности и экстернатности, средние значения которых выше в группе лиц с атипичным развитием. Для выявления значимых различий в характеристиках самореализации в группах лиц с типичным и атипичным развитием мы провели сравнительный анализ с помощью U-критерия Манна – Уитни. Оказа-

ТАБЛИЦА 1
ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ
САМОРЕАЛИЗАЦИИ У ЛИЦ С ТИПИЧНЫМ (n = 49)
И АТИПИЧНЫМ (n = 44) РАЗВИТИЕМ

TABLE 1
DESCRIPTIVE STATISTICS OF SELF-REALIZATION
INDICATORS IN INDIVIDUALS WITH TYPICAL (n = 49)
AND ATYPICAL (n = 44) DEVELOPMENT

Параметр	Лица с атипичным развитием			Лица с типичным развитием		
	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Социально-корпоративные установки самореализации	11,5	8	20	17	9	26
Субъектно-личностные установки самореализации	6,5	0	13	10	4	14
Активность	10	4	20	11	4	25
Инертность	10	5	15	8	4	14
Оптимистичность	13	10	20	17	9	24
Пессимистичность*	9	0	16	0	0	9
Интернальность	14	9	20	12	10	24
Экстернатность	5	0	11	5	0	10
Социоцентрическая мотивация	9	4	15	10	4	18
Эгоцентрическая мотивация	15	10	22	14	10	20
Креативность	13,5	9	20	17	9	24
Консервативность	5	0	14	4	0	6
Конструктивность	12	5	19	16	8	23
Деструктивность	9	4	14	5	4	10
Социальные барьеры самореализации	9,5	5	13	12	5	17
Личностные барьеры самореализации	10	5	20	10	4	20
Уровень самореализации	39,75	16,5	85	45,5	-3	124
Личностная самореализация	30,5	17,5	44,5	37	19	57
Социальная самореализация	16,25	6	29	8,5	-6,5	35
Профессиональная самореализация	19,5	9	40	28,5	7	50

Примечание. * – $p \leq 0,05$.

лось, что респонденты с атипичным развитием имеют более высокий уровень пессимистичности самореализации ($U = 405$; $p = 0,02$). Они оценивают реализацию своего потенциала как менее успешную, видят трудности в будущем.

Следующим нашим шагом было определение средней выраженности и стандартного отклонения переменных, рассматриваемых нами как ресурсы (табл. 2) и последствия (табл. 3) самореализации.

ТАБЛИЦА 2
ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (РЕСУРСОВ САМОРЕАЛИЗАЦИИ) У ЛИЦ С ТИПИЧНЫМ ($n = 49$) И АТИПИЧНЫМ ($n = 44$) РАЗВИТИЕМ

TABLE 2
DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE STUDIED INDICATORS (SELF-REALIZATION FACTORS) IN INDIVIDUALS WITH TYPICAL ($n = 49$) AND ATYPICAL ($n = 44$) DEVELOPMENT

Параметр	Лица с атипичным развитием			Лица с типичным развитием		
	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Тест жизнестойкости						
Контроль	5	2	6,5	4	1	6
Вовлеченность*	6	4	8	5	3,5	6,5
Принятие риска	6	3,5	7	4	3	6,5
Жизнестойкость	16,5	9	20,5	13	8	19,5
Опросник «Сочувствие к себе»						
Доброта к себе	2,8	2,2	3,5	2,4	2	3,2
Самокритика	2,9	2,4	3,6	3	2,4	3,5
Общность с человечеством**	3,37	2,75	4	3	2,38	3,38
Самоизоляция	3	2,5	3,75	2,75	1,88	3,63
Внимательность	3,25	2,5	3,5	3,25	2,5	3,75
Чрезмерная идентификация	3,5	2,75	4	3,25	2,5	4
Шкала субъективной витальности (как диспозиции)						
Витальность	30	23,5	34	29	21	37
Экспресс-тест Карвера						
Самоотвлечение	6	4	7	6	5	6
Активное совладание	6	4,5	7	6	5	7
Отрицание	3,5	2,5	4	3	2	4
Употребление психоактивных веществ	2	2	4	2	2	3
Поиск/использование эмоциональной поддержки	6	5	6,5	5,5	4	7
Поиск/использование инструментальной поддержки	4,5	3	6	5	3	6
Избегание	3	2	4	3	2	4
Выплеск эмоций	6	4	7	5	4	6
Позитивная переоценка	5	4	6	6	4	7
Планирование	6	5	7	6	5	7
Юмор	4	3	5	5	3	6
Принятие	6	5	7	6	5	7
Религия, вера*	3	2	6	2	2	4
Самообвинение	5	4	6	5	4	6

Примечание. * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$.

ТАБЛИЦА 3
ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ (ПОСЛЕДСТВИЯ САМОРЕАЛИЗАЦИИ) У ЛИЦ С ТИПИЧНЫМ ($n = 49$) И АТИПИЧНЫМ ($n = 44$) РАЗВИТИЕМ

TABLE 3
DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE STUDIED INDICATORS (CONSEQUENCES OF SELF-REALIZATION) IN INDIVIDUALS WITH TYPICAL ($n = 49$) AND ATYPICAL ($n = 44$) DEVELOPMENT

Параметр	Лица с атипичным развитием			Лица с типичным развитием		
	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Шкала субъективного счастья						
Шкала субъективного счастья	19	15	21,5	20	16	23
Шкала субъективного благополучия						
Напряжённость и чувствительность	11	7,5	14	11	9	13
Признаки, сопровождающие основную психоэмоциональную симптоматику*	13,5	10	15,5	11	7	13
Изменения настроения	6	5	8,5	6	4	9
Значимость социального окружения	9	6	13	8	6	12
Самооценка здоровья	8	7	11	8	5	10
Степень удовлетворённости повседневной деятельностью	10	6,5	12	10	8	12

Примечание. * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$.

По шкалам методики Д.А. Леонтьева и Е.И. Рассказовой «Тест жизнестойкости» нами были выявлены различия по компоненту «Вовлечённость» ($U = 783; p = 0,033$) – у лиц с нормативным развитием данный показатель оказался выражен значимо выше. Оказалось, что уровень витальности не имеет значимых различий у исследуемых групп.

С помощью применения критерия Манна – Уитни на результатах методики «Шкала сочувствия к себе» К. Нефф в адаптации К.А. Чистопольской и др. мы выявили значимые различия в самоотношении у лиц с типичным и атипичным развитием. По шкале «Общность с человечеством» у лиц с атипичным развитием были получены значимо более высокие оценки ($U = 670; p = 0,002$), что означает их склонность понимать свои переживания как свойственные большинству людей, не уникальные. При анализе результатов, полученных после применения Опросника оценки копинг-стратегий «COPE» Ч. Карвера и др. в адаптации Т.О. Гордеевой и др., нами выявлены значимые различия в частоте применения только одной копинг-стратегии. Выявилось, что обращение к религии, вере в переживании трудных жизненных ситуаций более характерно для лиц с нарушенным развитием ($U = 798; p = 0,044$).

Далее мы выявили средние показатели для переменных, рассматриваемых нами как последствия самореализации (субъективное счастье, субъективное благополучие), а также с помощью U-критерия Манна – Уитни провели сравнительный анализ изучаемых переменных в исследуемых группах.

Нами не было выявлено значимых различий (критерий Манна – Уитни) в исследуемых группах по показате-

лям счастья (при использовании шкалы субъективного счастья С. Любомирски и Х. Леппер в адаптации Д.А. Леонтьева и Е.Н. Осина). Нами выявлены различия по показателю «Признаки, сопровождающие основную психоэмоциональную симптоматику» ($U = 756,5; p = 0,013$). Лица с нарушенным развитием продемонстрировали значимо более высокие оценки по данной шкале.

Третьим этапом исследования выступал поиск специфики исследуемых характеристик в группах лиц с различным статусом здоровья в зависимости от уровня самореализации. Респонденты были разделены на группы (табл. 4) в зависимости от уровня самореализации, который они демонстрируют: интенсивный, гармоничный, адаптивный, инертный, иррациональный.

Внутри этих уровней при помощи критерия Краскела – Уоллиса были проанализированы различия по исследуемым переменным. Выявилось, что в группе лиц с нормативным развитием различия существуют по частоте использования копинг-стратегии «Поиск/использование инструментальной поддержки» ($H = 11,76; p = 0,02$). Максимальную частоту использование данной стратегии имеет в группе лиц с иррациональным и гармоничным уровнем самореализации (средний ранг – 22,5 и 19,0 соответственно), что означает, что лица, как с наиболее низкими показателями самореализации, так и показателями выше среднего, демонстрируют большее использование данной стратегии. Возможно, применение данной стратегии лицами с разными уровнями самореализации различается в мотивации её выбора: так лица с иррациональным уровнем самореализации, то есть безразличные к данной активности, могут больше пола-

ТАБЛИЦА 4
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕСПОНДЕНТОВ С ТИПИЧНЫМ ($n = 49$) И АТИПИЧНЫМ ($n = 44$) РАЗВИТИЕМ ПО УРОВНЯМ САМОРЕАЛИЗАЦИИ

Уровень самореализации	Лица с типичным развитием, %	Лица с атипичным развитием, %
Иррациональный	20	26
Инертный	33	34
Адаптивный	17	21
Гармоничный	17	16
Интенсивный	13	3

TABLE 4
DISTRIBUTION OF RESPONDENTS WITH TYPICAL ($n = 49$) AND ATYPICAL ($n = 44$) DEVELOPMENT BY LEVELS OF SELF-REALIZATION

гаться помощь и поддержку со стороны других людей ввиду собственных трудностей и низкой заинтересованности в успехе разрешения трудностей; тогда как для лиц с гармоничным уровнем самореализации данная стратегия может представлять собой важный ресурс и приносить значимый вклад в успешность самореализации.

Минимальный уровень использования стратегии «Поиск/использование инструментальной поддержки» был обнаружен в группе лиц с интенсивным и адаптивным уровнями (средний ранг – 6,125 и 9,7 соответственно). Так, для лиц с интенсивной самореализацией, обладающей болезненной значимостью, использование помощи со стороны других может быть затруднено ввиду высоких ожиданий успехов, достижений, стремления создать наилучшее впечатление о себе. В то же время, в группе лиц со средними значениями самореализации (адаптивный уровень) низкая выраженность данной стратегии может являться барьером для достижения более высоких результатов в развитии своего потенциала.

В группе лиц с атипичным развитием значимые различия в зависимости от уровня самореализации выявлены по шкале «вовлечённость» ($H = 10,06$; $p = 0,039$). Минимальную вовлечённость демонстрируют опрошенные с интенсивным уровнем самореализации (средний ранг – 7,00), максимальную – с адаптивным (средний ранг – 28,81). Мы можем предполагать, что именно низкая вовлечённость в реальную жизнь, недостаточное ощущение себя живым, деятельным как раз провоцирует большую активность к самореализации, на уровне высокой увлечённости данным процессом. Напротив, высокий уровень вовлечённости как показателя жизнестойкости, позволяет субъектам достигать достаточно средних показателей самореализации, сохраняя при этом умеренность, что, на наш взгляд, чрезвычайно важно, ввиду имеющихся у данных лиц объективных ограничений здоровья.

В интервью мы просили респондентов дать оценку уровня своей самореализации в различных сферах (личностной, профессиональной, досуговой, семейной, межличностной) от 0 до 100 %. Было выявлено, что опрошенные с нормативным развитием в сравнении с людьми с атипичным развитием более высоко оценивают собственную самореализацию в *профессиональной сфере*

($61,12 \pm 20,0$ % по сравнению с $51,58 \pm 18,81$ %), в *сфере досуга* ($67,36 \pm 23,27$ % по сравнению с $57,97 \pm 27,56$ %) и *межличностного взаимодействия* ($75,84 \pm 17,56$ % по сравнению с $71,81 \pm 24,21$ %). Группа же опрошенных с нарушенным развитием давала более высокие оценки собственной самореализации в *личностной сфере* ($73,28 \pm 23,34$ % по сравнению с $68,51 \pm 19,25$ %). Самореализация в *семейной сфере* была оценена обеими группами практически идентично (лица с типичным развитием – $72,22 \pm 22,96$ %; лица с атипичным развитием – $71,92 \pm 26,29$ %). Таким образом, наиболее успешными сферами для самореализации лиц с атипичным развитием являются сфера личностного роста, саморазвития и сфера семейных отношений, тогда как в сферах, связанных с большим количеством контактов с внешней средой (учёба, досуг, межличностные взаимодействия) оказываются более реализованы лица с типичным развитием.

Отдельно нами сравнивались подгруппы мужчин и женщин с типичным и атипичным развитием по основным аспектам самореализации. Отмечены значимые различия по критерию субъектно-личностных установок самореализации у лиц с нарушенным развитием ($U = 59$; $p = 0,028$). У мужчин, имеющих нарушения в состоянии здоровья, данный параметр выражен значимо более ярко, чем у женщин данной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами не было обнаружено большого количества значимых различий в характеристиках самореализации исследуемых групп, что свидетельствует об их вариативности, возможной обусловленности иными факторами, не связанными исключительно с состоянием здоровья, хорошей адаптации лиц с атипичным развитием, существовании условий окружающей среды, способствующих реализации их потенциала, а также достаточного уровня их собственной активности, позволяющей реализовывать себя. Значимые различия и зависимость от статуса здоровья обнаружены только в аспекте пессимистичности и консервативности взгляда на самореализацию, что мы склонны объяснять оценкой собственных возможностей, прогнозированием ухудшения здоровья с возрастом, ха-

рактерных для лиц с атипичным развитием, а также наличием объективных трудностей, препятствующих выполнению определённых видов деятельности. Мы полагаем, что с этим связан более низкий уровень притязаний и планируемых достижений, на который ориентируется человек с ограниченными возможностями здоровья. Проиллюстрируем это объяснение фразами респондентов из интервью: «*К чему мне стремиться? Я жив, значит, уже всё хорошо*», «*Я достиг всего, что реально при таком заболевании*», «*Я могу многое делать сама. Да, это только про бытовые навыки, но другие и этого не умеют*».

Возможно, снижение вариативности способностей самореализации объясняется меньшим жизненным опытом таких людей, вследствие гиперопеки окружающих, а также наличием ограничений жизнедеятельности, которые сами по себе выступают ограничивающим фактором при формировании репертуара доступных субъекту способов действий. Данный результат мы планируем проверить при расширении выборки исследования.

Объяснение большей выраженности субъектно-личностных установок самореализации у мужчин с нарушенным развитием нам видится в большей ориентации мужчин на достижение успеха для себя, поддержания своей самооценки, что характерно, на наш взгляд, для современной культуры; тогда как объективные ограничения в возможностях здоровья могут переживаться мужчинами более болезненно, побуждая их к гиперкомпенсации, усиливая значимость самореализации на личностном уровне [1]. Стоит отметить, что в группе нормативно развивающихся респондентов нет значимых различий между показателями самореализации мужчин и женщин.

Несколько неожиданным результатом стало отсутствие значимых различий в исследуемых группах по шкале субъективной витальности. Таким образом, респонденты вне зависимости от статуса здоровья могут чувствовать себя живыми и полными сил, энергичными и готовыми к действиям. Вероятно, это может быть объяснено с точки зрения концепции Э. Деси и Р. Райана, согласно которой субъективная витальность более всего чувствительна к наличию в жизни человека деятельности, способствующей удовлетворению его значимых потребностей в автономии, причастности и компетентности [31]. Таким образом, вне зависимости от состояния здоровья, личность может как осуществлять подобную деятельность, так и не иметь такой возможности. И напротив, субъект как с типичным, так и атипичным развитием, может быть перегружен задачами и делами, в которых он чувствует свою зависимость, ненужность, некомпетентность, что будет снижать уровень его субъективной витальности.

Большая выраженность показателя жизнестойкости «вовлечённость» свидетельствует о том, что лица с атипичным развитием в меньшей степени ощущают себя вовлечёнными в собственную деятельность и жизнь в целом, чаще чувствуют себя «вне жизни». В других исследованиях, посвящённых проблеме жизнестойкости у лиц с нормативным и атипичным развитием, также отмечаются различия в выраженности данного показателя. Так, описаны более низкие значения у лиц с ОВЗ по шкале «принятие риска», а также в целом конструкта

жизнестойкости [20, 22, 33]. Однако полученные результаты достаточно сложно сравнивать между собой ввиду различного диапазона выборок, изучаемых разными авторами, а также различий в нозологии респондентов.

Более высокие оценки у лиц с атипичным развитием по шкале «Общность с человечеством» связаны с тем, что респондентам с атипичным развитием может быть свойственно стремление к принадлежности, эмоциональной общности с другими людьми вследствие уникальности самой ситуации заболевания, зачастую имеющей высокую специфичность.

Совладающее поведение также изучалось и в других отечественных работах [33–35]. Так, в исследовании Т.В. Казаковой, Н.Д. Фирер, Д.В. Сулова [35] при использовании методик «Модели преодолевающего поведения» (шкала «SACS») С. Хобфолл и «Индикатор копинг-стратегий» Д. Амирхан были выявлены такие особенности копинг-поведения лиц с ОВЗ, как обращение к «поиску социальной поддержки», разрешение проблем через активацию имеющихся личностных ресурсов; обращение к импульсивным действиям, быстрым, необдуманым решениям; использование эмоциональных копинг-стратегий, например, «уход от проблем» и «избегание»; меньшая склонность к проявлению агрессивных действий. В исследовании В.Н. Поникаровой [36] с помощью методики определения индивидуальных копинг-стратегий Э. Хайма, было обнаружено, что лицам с атипичным развитием более свойственно применение когнитивных (51 %) и эмоциональных (32 %) копинг-стратегий. Менее выраженными оказались поведенческие стратегии (17 %). В исследовании А.А. Киселевой, М.Ю. Кузьмина [20] у испытуемых с ОВЗ не было обнаружено каких-либо значимых различий по сравнению с испытуемыми с типичным развитием, за исключением показателей по шкале «Смирение», что частично согласуется и с результатами, полученными нами, и объясняет большую склонность лиц с атипичным развитием обращаться к вере, религии в стрессовых ситуациях. Однако полноценное соотнесение наших результатов с данными других авторов также является затруднительным ввиду использования различных методик и, соответственно, присутствия различных шкал копинга.

Результаты сравнительного анализа последствий самореализации у лиц с типичным и атипичным развитием также вполне соотносятся с уже имеющимися исследованиями С.А. Хазовой, Н.С. Шиповой, Т.Н. Адаевой и И.В. Тихоновой, сообщающих об отсутствии различий в качестве жизни и удовлетворённости жизнью у лиц с разным статусом здоровья [9]. Более высокие результаты по шкале «Признаки, сопровождающие основную психоэмоциональную симптоматику» у лиц с атипичным развитием, полагаем, связаны с тем, что включающиеся в данную шкалу такие особенности эмоционального состояния как частые перепады настроения, высокий уровень тревожности, повышенную чувствительность к незначительным препятствиям и неудачам, невозможность сфокусировать внимание, могут быть связаны как с основным диагнозом или расстройством; так и с тем, что задачи, с которыми им приходится сталкиваться, могут быть для них

слишком сложными, в то время как ресурсов для их выполнения у респондентов может не хватать. Возможно, преобладание негативных эмоциональных состояний также связано с пессимистичностью лиц с атипичным развитием в контексте их самореализации. Эти результаты также согласуются с результатом, описанным нами ранее, о том, что лица с особенностями развития значимо меньше реализованы в учёбе, досуге и сфере межличностного взаимодействия, нежели люди с типичным развитием.

Ограничением исследования выступает объём выборки: для большей уверенности в возможности широкой экстраполяции результатов в планируемых исследованиях мы предполагаем увеличить число респондентов, вовлечённых в исследование. Также возможное ограничение видится нам в большом разнообразии нозологических групп, представленных в исследовании, а также широком возрастном диапазоне нашей выборки. Возможно, в зависимости от типа дизонтогенеза, а также возраста респондентов, будет выявлена специфика в аспектах и характеристиках самореализации. В устранении вышеизложенных ограничений нам видятся перспективы дальнейшего изучения данной тематики.

Полученные в исследовании результаты могут быть применены для проведения коррекционной и консультативной работы с лицами, имеющими нарушения в состоянии здоровья с целью укрепления ресурсов самореализации, формирования её стратегий, повышения уверенности в успехе своих действий, преодолении связанного с вероятностью неуспешной самореализации пессимизма.

ВЫВОДЫ

Сравнительный анализ характеристики самореализации у лиц с типичным и атипичным развитием не выявил значимых различий, за исключением большей выраженности пессимистичности в контексте самореализации у субъектов с нарушениями развития. Наиболее успешными сферами для самореализации лиц с атипичным развитием субъективно оцениваются сфера личностного роста, саморазвития и сфера семейных отношений, тогда как в сферах, связанных с большим количеством контактов с внешней средой (учёба, досуг, межличностные взаимодействия), оказываются более реализованы лица с типичным развитием. Анализ половых различий в специфике самореализации показал, что мужчины с атипичным развитием имеют более выраженные субъектно-личностные установки самореализации, нежели женщины.

Анализ ресурсов самореализации в исследуемых группах показал, что у лиц с нормативным развитием показатель вовлечённости как показателя жизнестойкости значимо выше, нежели у лиц с типичным развитием. Уровень вовлечённости у лиц с атипичным развитием на разных уровнях самореализации представлен неоднородно: у лиц с интенсивным уровнем самореализации показатели включённости значимо ниже, нежели у лиц, имеющих адаптивный уровень. Низкий уровень включённости у лиц с атипичным развитием явля-

ется предиктором сверхвыраженной, изматывающей деятельности по реализации своего потенциала, тогда как высокий уровень включённости более характерен для тех, кто в данной деятельности достигает средних результатов, что в целом не характерно для лиц с типичным развитием.

Субъектам с атипичным развитием более свойственно использование копинг-стратегии «обращение к религии, вере», нежели испытуемым с типичным развитием, однако в целом уровень их самореализации не связан с большим или меньшим использованием различных копинг-стратегий. Использование продуктивной поведенческой копинг-стратегии «поиск/использование инструментальной поддержки» неоднозначно представлено у лиц с типичным развитием с различными уровнями самореализации. Максимально часто к данной стратегии прибегают субъекты как с иррациональным, там и гармоничным уровнями самореализации; минимально – субъекты с интенсивным и адаптивным уровнями самореализации.

Анализ последствий самореализации в исследуемых группах показал, что лица с атипичным развитием имеют значимо более высокие оценки по показателю «признаки, сопровождающие психоэмоциональную симптоматику» шкалы субъективного благополучия, однако значимых различий в группах лиц с типичным и атипичным развитием по показателям счастья обнаружено не было. Таким образом, нами выявлена специфика в характеристиках самореализации, её ресурсах (компонентах жизнестойкости, сочувственного отношения к себе и предпочитаемых стратегий совладающего поведения) и её последствиях (субъективное благополучие) в группах лиц с типичным и атипичным развитием.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых учёных-кандидатов наук МК-6263.2021.2.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер А. *Очерки по индивидуальной психологии*; пер. с нем. М.: Когито-Центр; 2002.
2. Moore M, Slee R. Disability studies, inclusive education and exclusion. In: Watson N, Roulstone A, Thomas C (eds). *Routledge Handbook of Disability Studies*. Abingdon: Routledge; 2012: 225-239.
3. Beauchamp-Pryor K. Visual impairment and disability: A dual approach towards equality and inclusion in UK policy and provision. In: Watson N, Roulstone A, Thomas C (eds). *Routledge Handbook of Disability Studies*. Abingdon: Routledge; 2012: 178-192.
4. Robertson S. Sociologies of disability and illness: contested ideas in disability studies and medical sociology – by Thomas C. *Sociology of Health & Illness*. 2007; 29: 1108-1109. doi: 10.1111/j.1467-9566.2007.01059_2.x

5. Barnes C. Understanding the social model of disability: Past, present and future. In: Watson N, Vehmas S (eds). *Routledge Handbook of Disability Studies*. Abingdon: Routledge; 2019: 12-29. doi: 10.4324/9780203144114-8
6. Хазова С.А., Шипова Н.С., Адеева Т.Н., Тихонова И.В. Со-владеющее поведение лиц с ограниченными возможностями здоровья через призму качества жизни и субъективного благополучия. *Консультативная психология и психотерапия*. 2018; 26(4(102)): 101-118. doi: 10.17759/crp.2018260407
7. Соловьева Н.А. (сост.). *Психология инвалидности: Методические указания*. Ярославль: Ярославский государственный университет; 2004.
8. McRuer R. Crip theory: Cultural signs of queerness and disability. *Scand J Disabil Res*. 2008; 10(1): 67-69. doi: 10.1080/15017410701880122
9. Shildrick M. *Dangerous discourses of disability, subjectivity and sexuality*. London: Palgrave Macmillan; 2009. doi: 10.1057/9780230244641
10. Davis LJ. Introduction: Disability, normality, and power. In: *The Disability Studies Reader*; 5th ed. Abingdon: Routledge; 2017: 1-14. doi: 10.4324/9781315680668-6
11. Сартр Ж.-П. Экзистенциализм – это гуманизм. В кн.: *Сумерки богов*. М.: Политиздат; 1989: 319-344.
12. Фромм Э. *Психоанализ и этика*. М.: Республика; 1993.
13. Maddi SR. Hardiness training at Illinois Bell Telephone. In: Opatz J. (ed.). *Health promotion evaluation*. Stephens Point, WI: National Wellness Institute; 1987: 101-115.
14. Stoffregen TA. Affordances as properties of the animal-environment system. *Ecol Psychol*. 2003; 15(2): 115-134. doi: 10.4324/9780203726655-2
15. Chemero A. *Radical embodied cognitive science*. London: The MIT Press; 2009.
16. Kiverstein J. A rich landscape of affordances. *Ecol Psychol*. 2014; 26(4): 325-352. doi: 10.1080/10407413.2014.958035
17. Крюкова Т.Л. *Психология совладающего поведения*. Кострома: Авантитул; 2004.
18. Ryan RM, Frederick C. On energy, personality, and health: Subjective vitality as a dynamic reflection of well-being. *J Pers*. 1997; 65(3): 529-565. doi: 10.1111/j.1467-6494.1997.tb00326.x
19. Neff K. The development and validation of a scale to measure self-compassion. *Self and Identity*. 2003; 2(3): 223-250. doi: 10.1080/15298860309027
20. Киселева А.А., Кузьмин М.Ю. Особенности копинг-стратегий у лиц с ограниченными возможностями здоровья. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 129-135. doi: 10.12737/article_59e85cb40173f3.06872828
21. Canguilhem G. *The normal and the pathological*. New York, NY: Zone Books; 1991.
22. Toro J, Kiverstein J, Rietveld E. The ecological-enactive model of disability: Why disability does not entail pathological embodiment. *Front Psychol*. 2020; 11: 1162. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01162
23. Кудинов С.И., Кудинов С.С. *Психодиагностика личности: учебное пособие*. Тольятти: Изд-во ТГУ; 2012.
24. Галушкин П. А. *Психологическая характеристика самореализации личности с ограниченными возможностями здоровья*: дис. ... канд. психол. наук. М.; 2020.
25. Осьмук Л.А. Самореализация студентов с инвалидностью как базовый механизм социальной инклюзии. *Психологическая наука и образование*. 2018; 23(2): 59-67. doi: 10.17759/pse.2018230207
26. Borzova TV, Plotnikova ES. Specific features of self-realization in students with different levels of self-control. *European Proceedings of Social and Behavioural Sciences*. 2021: 747-755. doi: 10.15405/epsbs.2021.06.03.100
27. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. *Тест жизнестойкости*. М.: Смысл; 2006.
28. Осин Е.Н., Леонтьев Д.А. Дифференциальный опросник переживания одиночества: структура и свойства. *Психология. Журнал ВШЭ*. 2013; 10(1): 55-81.
29. Соколова М.В. *Шкала субъективного благополучия*. Ярославль: НПЦ «Психодиагностика»; 1996.
30. Чистопольская К.А., Осин Е.Н., Ениколопов С.Н., Николаев Е.Л., Мысина Г.А., Дровосеков С.Э. Концепт «Сочувствие к себе»: российская адаптация опросника Кристин Нефф. *Культурно-историческая психология*. 2020; 16(4): 35-48. doi: 10.17759/chp.2020160404
31. Александрова Л.А. Субъективная витальность как предмет исследования. *Психология. Журнал ВШЭ*. 2014; 11(1): 133-163.
32. Рассказова Е.И., Гордеева Т.О., Осин Е.Н. Копинг-стратегии в структуре деятельности и саморегуляции: психометрические характеристики и возможности применения методики COPE. *Психология. Журнал ВШЭ*. 2013; 10(1): 82-118.
33. Щетинина Е.Б. Жизнестойкость студентов с ограниченными возможностями здоровья как фактор успешной социально-психологической адаптации к среде высшего образовательного учреждения. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Акмеология образования. Психология развития*. 2015; 4(4): 306-310.
34. Мелехова В.М., Вязовова Н.В. Роль жизнестойкости и фрустрационной устойчивости в формировании жизненной перспективы студентов с ОВЗ. *Гуманитарные науки (г. Ялта)*. 2018; 2(42): 90-100.
35. Казакова Т.В., Фирер Н.Д., Сулова Д.В. Поведенческие копинг-стратегии и их формирование у лиц с ОВЗ. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020; 67-3: 262-265.
36. Поникарова В.Н. Содержание и основные направления формирования продуктивного копинг-поведения у лиц с ограниченными возможностями. *Международный студенческий научный вестник*. 2015; 5: 412-414.

REFERENCES

- Adler A. *Essays on individual psychology*. Moscow: Kogito-Tsentr Publ.; 2002. (In Russ.).
- Moore M, Slee R. Disability studies, inclusive education and exclusion. In: Watson N, Roulstone A, Thomas C (eds). *Routledge Handbook of Disability Studies*. Abingdon: Routledge; 2012: 225-239.
- Beauchamp-Pryor K. Visual impairment and disability: A dual approach towards equality and inclusion in UK policy and provision. In: Watson N, Roulstone A, Thomas C (eds). *Routledge Handbook of Disability Studies*. Abingdon: Routledge; 2012: 178-192.
- Robertson S. Sociologies of disability and illness: contested ideas in disability studies and medical sociology – by Thomas C. *Sociology of Health & Illness*. 2007; 29: 1108-1109. doi: 10.1111/j.1467-9566.2007.01059_2.x
- Barnes C. Understanding the social model of disability: Past, present and future. In: Watson N, Vehmas S (eds). *Routledge Handbook of Disability Studies*. Abingdon: Routledge; 2019: 12-29. doi: 10.4324/9780203144114-8

Handbook of Disability Studies. Abingdon: Routledge; 2019: 12-29. doi: 10.4324/9780203144114-8

6. Khazova SA, Shipova NS, Adeeva TN, Tikhonova IV. Coping behavior of persons with disabilities through the prism of quality of life and subjective well-being. *Counseling psychology and psychotherapy*. 2018; 4(26): 101-118. (In Russ.). doi: 10.17759/cpp.2018260407

7. Solov'eva NA. *Psychology of disability: Guidelines*. Yaroslavl; 2004. (In Russ.).

8. McRuer R. Crip theory: Cultural signs of queerness and disability. *Scand J Disabil Res*. 2008; 10(1): 67-69. doi: 10.1080/15017410701880122

9. Shildrick M. *Dangerous discourses of disability, subjectivity and sexuality*. London: Palgrave Macmillan; 2009. doi: 10.1057/9780230244641

10. Davis LJ. Introduction: Disability, normality, and power. In: *The Disability Studies Reader*; 5th ed. Abingdon: Routledge; 2017: 1-14. doi: 10.4324/9781315680668-6

11. Sartr Zh-P. Existentialism is humanism. In: *Twilight of the gods*. Moscow: Politizdat Publ.; 1989: 319-344. (In Russ.).

12. Fromm E. *Psychoanalysis and ethics*. Moscow: Respublika Publ.; 1993. (In Russ.).

13. Maddi SR. Hardiness training at Illinois Bell Telephone. In: Opatz J. (ed.). *Health promotion evaluation*. Stephens Point, WI: National Wellness Institute; 1987: 101-115.

14. Stoffregen TA. Affordances as properties of the animal-environment system. *Ecol Psychol*. 2003; 15(2): 115-134. doi: 10.4324/9780203726655-2

15. Chemero A. *Radical embodied cognitive science*. London: The MIT Press; 2009.

16. Kiverstein J. A rich landscape of affordances. *Ecol Psychol*. 2014; 26(4): 325-352. doi: 10.1080/10407413.2014.958035

17. Kriukova TL. *Psychology of coping behavior*. Kostroma: Avantitl Publ.; 2004. (In Russ.).

18. Ryan RM, Frederick C. On energy, personality, and health: Subjective vitality as a dynamic reflection of well-being. *J Pers*. 1997; 65(3): 529-565. doi: 10.1111/j.1467-6494.1997.tb00326.x

19. Neff K. The development and validation of a scale to measure self-compassion. *Self and Identity*. 2003; 2(3): 223-250. doi: 10.1080/15298860309027

20. Kiseleva AA, Kuz'min MYu. Features of coping strategies in people with disabilities. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 129-135. (In Russ.) doi: 10.12737/article_59e85cb40173f3.06872828

21. Canguilhem G. *The normal and the pathological*. New York, NY: Zone Books; 1991.

22. Toro J, Kiverstein J, Rietveld E. The ecological-enactive model of disability: Why disability does not entail pathological embodiment. *Front Psychol*. 2020; 11: 1162. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01162

23. Kudinov SI. *Psychodiagnostics of personality: Textbook*. Tolyatti: TGU Publ.; 2012. (In Russ.).

24. Galushkin PA. *Psychological characteristics of self-realization of a person with disabilities*: Dissertation of Cand. Sc. (Psychol.). Moscow; 2020. (In Russ.).

25. Os'muk LA. Self-realization of students with disabilities as a basic mechanism of social inclusion. *Psychological Science and Education*. 2018; 23(2): 59-67. (In Russ.). doi: 10.17759/pse.2018230207

26. Borzova TV, Plotnikova ES. Specific features of self-realization in students with different levels of self-control. *European Proceedings of Social and Behavioural Sciences*. 2021: 747-755. doi: 10.15405/epsbs.2021.06.03.100

27. Leont'ev DA, Rasskazova EI. *Vitality test*. Moscow: Smysl Publ.; 2006. (In Russ.).

28. Osin EN, Leont'ev DA. Differential questionnaire of experiencing loneliness: Structure and properties. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics*. 2013; 10(1): 55-81. (In Russ.).

29. Sokolova MV. *Subjective well-being scale*. Yaroslavl; NPTs «Psikhodiagnostika» Publ.; 1996. (In Russ.).

30. Chistopol'skaia KA, Osin EN, Enikolopov SN, Nikolaev EL, Mysina GA, Drovosekov SE. Self-compassion concept: Russian adaptation of the Christine Neff questionnaire. *Cultural-historical psychology*. 2020; 16(4): 35-48. (In Russ.). doi: 10.17759/chp.2020160404

31. Aleksandrova LA. Subjective vitality as a subject of research. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics*. 2014; 11(1): 133-163. (In Russ.).

32. Rasskazova EI, Gordeeva TO, Osin EN. Coping strategies in the structure of activity and self-regulation: Psychometric characteristics and possibilities of using the cope methodology. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics*. 2013; 10(1): 82-118. (In Russ.).

33. Shchetinina EB. Resilience of students with disabilities as a factor of successful social and psychological adaptation to the environment of a higher educational institution. *Izvestiya of Saratov University. Educational Acmeology. Developmental Psychology*. 2015; 4(16): 306-309. (In Russ.).

34. Melekhova VM, Viazovova NV. The role of resilience and frustration stability in shaping the life prospects of students with disabilities. *Gumanitarnye nauki (g. Yalta)*. 2018; 2(42): 90-100. (In Russ.).

35. Kazakova TV, Firer ND, Suslova DV. Behavioral coping strategies and their formation in persons with disabilities. *Problems of Modern pedagogical Education*. 2020; 67(3): 262-265. (In Russ.).

36. Ponikarova VN. The content and main directions of the formation of productive coping behavior in persons with disabilities. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2015; 5: 412-414. (In Russ.).

Сведения об авторах

Шипова Наталья Сергеевна – кандидат психологических наук, доцент кафедры специальной педагогики и психологии, ФГБОУ ВО «Костромской государственной университет», e-mail: ns.shipova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0741-1297>

Опекина Татьяна Петровна – кандидат психологических наук, делопроизводитель кафедры общей и социальной психологии, ФГБОУ ВО «Костромской государственной университет», e-mail: grigorova.t90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3373-8269>

Information about the authors

Natalya S. Shipova – Cand. Sc. (Psychol.), Associate Professor at the Department of Special Pedagogy and Psychology, Kostroma State University, e-mail: ns.shipova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0741-1297>

Tatyana P. Opekina – Cand. Sc. (Psychol.), Clerk at the Department of General and Social Psychology, Kostroma State University, e-mail: grigorova.t90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3373-8269>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

СЛОЖНОСТЬ ВЫБОРА МЕТОДА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Лебедь М.Л.^{1,2},
Кирпиченко М.Г.¹,
Васильев В.Ю.¹,
Голуб И.Е.²

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)

Автор, ответственный за переписку:
Лебедь Максим Леонидович,
e-mail: swanmax@list.ru

РЕЗЮМЕ

Описан случай успешного лечения пациентки с перипротезным переломом бедренной кости, произошедшим через сутки после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в результате падения, возможно, связанного с послеоперационной проводниковой анальгезией. Эндопротезирование крупных суставов нижней конечности уже в нынешнем десятилетии может стать наиболее часто выполняемым видом планового хирургического вмешательства, объективной предпосылкой чему является всё более широкая распространённость остеопороза, остеоартрита, ревматоидных заболеваний и переломов бедра. Несмотря на все усилия, проблема контроля послеоперационной боли при этих вмешательствах в настоящее время остаётся нерешённой. «Золотого стандарта» обезболивания при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава и коленного сустава в настоящее время не существует. Отличное соотношение эффективности и безопасности демонстрируют программы мультимодального обезболивания на основе блокад периферических нервов. Однако, обладая несомненными преимуществами, проводниковая анестезия/анальгезия имеет критически важный недостаток. Краеугольным камнем послеоперационной реабилитации пациентов, перенёвших тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов, является ранняя активизация. А все методы проводниковой анестезии ассоциируются с двигательной блокадой. В частности, блокада бедренного нерва вызывает слабость четырёхглавой мышцы бедра, провоцируя непреднамеренное падение пациентов при попытке встать или пойти. Ситуацию с выбором метода обезболивания после эндопротезирования крупных суставов нижней конечности можно охарактеризовать словами: «предстоит пройти ещё долгий путь».

Ключевые слова: перипротезный перелом, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, блокада бедренного нерва, двигательная блокада, ранняя активизация

Статья получена: 10.03.2022

Статья принята: 10.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Васильев В.Ю., Голуб И.Е. Сложность выбора метода обезболивания после тотального эндопротезирования крупных суставов нижней конечности (случай из практики, обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 164-173. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.19

THE DIFFICULTY OF CHOOSING THE METHOD OF ANALGESIA AFTER TOTAL REPLACEMENT OF THE LOWER LIMB LARGE JOINTS (CASE REPORT, LITERATURE REVIEW)

Lebed M.L.^{1,2},
Kirpichenko M.G.¹,
Vasilyev V.Yu.¹,
Golub I.E.²

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

² Irkutsk state Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Maksim L. Lebed,
e-mail: swanmax@list.ru

ABSTRACT

A case of successful treatment of a patient with a periprosthetic fracture of the femur is described. The fracture occurred one day after total hip replacement as a result of a fall, possibly associated with postoperative conduction analgesia. Lower limb large joints total replacement may become the most frequently performed type of elective surgery already in the current decade. The increasing prevalence of osteoporosis, osteoarthritis, rheumatic diseases and hip fractures is an objective prerequisite for it. Despite of all efforts, the problem of postoperative pain control during these surgical interventions currently remains unresolved. There is currently no "gold standard" for pain relief after total hip and knee replacement surgeries. An excellent ratio of effectiveness and safety is demonstrated by multimodal pain relief programs based on peripheral nerve blocks. However, while having undeniable advantages, conduction anesthesia/analgesia has a critically important drawback. The cornerstone of postoperative rehabilitation for patients undergoing total hip or knee replacement is their early activation. All methods of conduction anesthesia are associated with motor blockade. In particular, femoral nerve block causes weakness of quadriceps muscle of thigh, inducing patients' inadvertent falling when attempting to stand or walk. The situation with the choice of the method of anesthesia after total replacement of the lower limb large joints can be described as "a long way to go".

Key words: periprosthetic fracture, total hip replacement, femoral nerve block, motor blockade, early mobilization

Received: 10.03.2022
Accepted: 10.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Vasilyev V.Yu., Golub I.E. The difficulty of choosing the method of analgesia after total replacement of the lower limb large joints (case report, literature review). *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 164-173. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.19

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Как совместить эффективное обезболивание и раннюю реабилитацию в травматологии-ортопедии? Следующий далее клинический пример иллюстрирует проблему выбора метода послеоперационной аналгезии у пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование крупных суставов нижней конечности. Стоит отметить, что сложности послеоперационного периода при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (ТЭТС) и коленного сустава (ТЭКС) во многом аналогичны.

Пациентка А., 74 года, поступила в клинику ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) с диагнозом: идиопатический деформирующий коксартроз слева 3-й степени, относительное укорочение левой нижней конечности 4 см, комбинированная контрактура левого тазобедренного сустава, болевой синдром, функциональная недостаточность суставов 2-й степени, остеопороз. Сопутствующий диагноз: бронхиальная астма, неуточнённая, средней степени тяжести, контролируемая; дыхательная недостаточность 0-й степени; хронический гастродуоденит, ремиссия; избыточная масса тела (ИМТ = 29,0 кг/м²).

01.06.2021 с 11.00 до 11.45 под субарахноидальной анестезией 0,5%-м бупивакаином 12 мг выполнено вмешательство: имплантация эндопротеза конструкции Zimmer левого тазобедренного сустава по стандартной методике без установки дренажной системы. Операционная кровопотеря – 100 мл (около 2 % объёма циркулирующей крови (ОЦК)).

Во время наблюдения пациентки в послеоперационной палате около 13.00 с целью обезболивания в раннем послеоперационном периоде в асептических условиях под контролем ультразвуковой навигации выполнена блокада бедренного нерва слева на уровне паховой складки 0,5%-м раствором ропивакаина в дозе 150 мг.

Дополнительно в послеоперационной палате с целью обезболивания превентивно однократно вводились: сразу при поступлении – внутривенно кетопрофен 100 мг и внутримышечно трамадол 100 мг, через 1 час – внутримышечно тримеперидин (промедол) 20 мг. Эффективная реализация двух основных принципов послеоперационного обезболивания – превентивного характера и мультимодальности – позволила добиться полного отсутствия боли у пациентки в первые сутки после вмешательства.

В 14.00 после полного разрешения спинального блока в удовлетворительном состоянии пациентка переведена в профильное отделение. Далее в первые сутки в палате профильного отделения никакие аналгетики пациентке дополнительно не назначались в связи с полным отсутствием боли.

После эндопротезирования крупных суставов нижней конечности в клинике ИНЦХТ принято вертикализировать пациентов в первые сутки после операции. Однако из-за послеоперационной проводниковой анестезии/анальгезии лечащим врачом вертикализация пациентки отложена до полного разрешения блокады бедренного нерва.

На следующий день, 02.06.2021, в 11.30 лечащий врач срочно приглашён медсестрой в палату в связи с тем, что пациентка упала около кровати при попытке самостоятельно встать вопреки рекомендации лечащего врача. К моменту осмотра лечащим врачом пациентка уложена персоналом отделения на кровать. Лицо в холодном поту. Сознание спутанное, но быстро восстановилось. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., пульс 100 в минуту. Резкое (на 5 см) укорочение оперированной нижней конечности, патологическая подвижность фрагментов бедренной кости с крепитацией в проксимальной и средней трети бедра.

С целью обезболивания выполнена инъекция кетопрофена 100 мг внутримышечно. При этом болевой синдром не выражен (первые сутки после ТЭТС плюс свежая травма, следовательно, проводниковый блок продолжает эффективно работать!).

На контрольной рентгенограмме: перипротезный оскольчатый перелом проксимальной трети левой бедренной кости с нарушением стабильности бедренного компонента эндопротеза.

Пациентка уложена на скелетное вытяжение за бугристость большеберцовой кости, груз 8 кг. В связи с развитием постгеморрагической анемии (показатели гемоглобина: исходно – 115 г/л, первые сутки – 81 г/л, третьи сутки – 78 г/л) однократно проводилась трансфузия донорской эритроцитарной массы 300 мл.

02.06.2021 состоялся повторный внутриклинический разбор. Перипротезный перелом у пациентки отнесён к типу В3 – перелом с плохим качеством кости и нестабильной ножкой – по модифицированной Ванкуверской классификации послеоперационных перипротезных переломов [1].

Принято решение о необходимости выполнения операции – ревизии эндопротеза левого тазобедренного сустава, остеосинтеза бедренной кости с заменой бедренного компонента эндопротеза. Высокотравматичное повторное вмешательство с ожидаемой клинически значимой кровопотерей на фоне анемии у пациентки пожилого возраста с сопутствующей возрастной соматической патологией сопряжено с крайне высоким риском интра- и послеоперационных осложнений.

В связи с чем, с 02.06.2021 по 20.06.2021 проводилась предоперационная подготовка, достигнут целевой уровень гемоглобина. Во время предоперационной подготовки была оформлена федеральная квота на оказание высокотехнологичной медицинской помощи в запланированном объёме.

21.06.2021 с 9.50 до 11.15 под эндотрахеальным наркозом выполнена операция: ревизия эндопротеза левого тазобедренного сустава и различные варианты остеосинтеза перелома с реконструкцией повреждённого сегмента с помощью пластики аллокостью или биокомпозитными материалами. Интраоперационная кровопотеря 1000 мл (20 % ОЦК). Суммарная гемотрансфузия донорской эритроцитарной массы во время и после второй операции составила 970 мл. Значительный объём переливания крови объясняется характерной для ортопедических вмешательств на нижних конечностях скрытой кровопотери.

терей [2]. Динамика гемоглобина: перед второй операцией – 97 г/л, 1-е сутки – 115 г/л, 3-и сутки – 106 г/л. Обезболивание в послеоперационной палате (наблюдение до утра следующего дня) включало только системное назначение анальгетиков, суммарно: внутривенно кетопрофен 200 мг; внутримышечно трамадол 200 мг и триперидин (промедол) 60 мг. Оценка болевого синдрома в первые сутки после вмешательства – 6 баллов по десятибалльной визуально-аналоговой шкале.

Данные контрольной рентгенографии от 22.06.2021: консолидирующийся оскольчатый перелом проксимальной трети левой бедренной кости, наличие эндопротеза тазобедренного сустава комбинированной фиксации конструкции Zimmer (Швейцария) и кабельные серкляжи.

Послеоперационный период спокойный на фоне первичной репарации раны. Швы не сняты. На 5-е сутки пациентка встала на ходунки и передвигается по клинике с нагрузкой на оперированную конечность.

Планируемый результат госпитализации достигнут. Выписка 30.06.2021.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тотальное эндопротезирование (в англоязычной литературе – тотальная артропластика) на сегодняшний день представляется наиболее эффективным, значимо улучшающим качество жизни методом лечения широкого спектра заболеваний и травм области тазобедренного и коленного суставов [3, 4, 5].

Неудивительно, что количество этих операций, ежегодно выполняемых во всём мире, довольно давно исчисляется сотнями тысяч и продолжает расти [6, 7, 8]. Уже в нынешнем десятилетии эндопротезирование крупных суставов нижней конечности обещает стать наиболее часто выполняемым видом планового хирургического вмешательства, объективной предпосылкой чему является всё более широкая распространённость остеопороза, остеоартрита, ревматоидных заболеваний и переломов бедра [6, 8, 9].

Анализ колоссального фактического материала позволяет оценить действенность и безопасность основных мероприятий периоперационной защиты этой группы ортопедических пациентов. В этом материале мы более подробно останавливаемся на одном из важнейших направлений периоперационной защиты, каковым является анальгетическая терапия.

Именно боль, наряду с нарушением функции нижней конечности, заставляет пациента обратиться за медицинской помощью. По выраженности боли в послеоперационном периоде пациенты в первую очередь судят об эффективности медицинских мероприятий в целом [3, 5]. А учитывая травматичность вмешательства, развитие выраженного послеоперационного болевого синдрома практически неизбежно [8–15]. Собственно, и вопрос о необходимости обезболивания после объёмных операций на опорно-двигательной системе сомнений не вызывает ни у кого, его можно считать риторическим [6, 8, 10–14].

Несмотря на все усилия, проблема контроля боли в настоящее время остаётся нерешённой [3, 4]. 30–60 % всех пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей первые два дня испытывают болевой синдром от умеренной до сильной интенсивности [16, 17]. У 7–28 % пациентов после ТЭТС развивается хронический болевой синдром, причём его выраженность коррелирует с ранней послеоперационной болью в большей степени, чем с предоперационной [9, 18, 19]. И это на фоне проводимой анальгетической терапии!

Недостаточно действенный контроль послеоперационной боли в этой группе пациентов способен вызвать обострение сопутствующей соматической патологии (прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы) и задержать реабилитацию [8, 15, 20]. При этом, в свою очередь, актуализируется проблема связанных с гиподинамией осложнений, таких как венозные тромбозы и развитие артрофиброза [15, 21]. А 7–15 % пациентов именно из-за хронической боли высказывают неудовлетворённость общими результатами операции даже через 2 года [3].

Традиционно анальгетиками первого ряда в травматологии-ортопедии являются нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол [22]. При их неэффективности назначаются сначала ненаркотические, а затем и наркотические анальгетики [22]. Сочетание нескольких препаратов с разным механизмом действия позволяет минимизировать дозировку, а значит и побочное действие, каждого из них. При обширных ортопедических вмешательствах опиоиды являются препаратами первого ряда для контроля послеоперационной боли [5, 8, 20].

У большинства пациентов эта схема вполне эффективна. Но далеко не у всех. При сохранении болевого синдрома, как правило, увеличивается дозировка наркотических анальгетиков. Неудивительно, что ортопедические вмешательства, включая ТЭТС и тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС), часто ассоциируются с длительным приёмом опиоидных анальгетиков и, к сожалению, с их злоупотреблением [23]. А если принять во внимание, что целевая группа преимущественно состоит из пациентов пожилого и старческого возраста, то есть имеют сниженную толерантность к многочисленным побочным действиям опиоидов, становится очевидна необходимость поиска альтернативных методов обезболивания [24].

Для контроля боли после эндопротезирования крупных суставов нижней конечности современной анестезиологией был применён практически весь арсенал методов анестезии/анальгезии (нет сообщений, пожалуй, только об ингаляционных методах обезболивания). Использовали: парентеральное введение ненаркотических и наркотических анальгетиков, нейроаксиальные методы анальгезии, региональные блокады периферических нервов, местную инфильтративную анестезию области вмешательства, интра- и периартикулярную анальгезию [4, 6, 11–14, 24–29]. И после всего – констатация факта: «золотого стандарта» обезболивания после ТЭТС, равно и после ТЭКС, в настоящее время так и нет [3, 5, 24, 25,

30]. Уже сам по себе факт тестирования столь широкого спектра методов наводит на мысль об отсутствии простого эффективного решения.

Из всего арсенала анальгетических технологий выделяется группа проводниковых блокад нервов области тазобедренного и коленного суставов. Именно блокады периферических нервов местными анестетиками были рекомендованы к использованию британским Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования (National Institute of Health and Care Excellence) в рамках стратегии сокращения использования опиоидов [31].

Непосредственно при ТЭТС используют блокаду бедренного нерва (ББН), блокаду *fascia iliaca* и блокаду ветвей поясничного сплетения [4, 5, 24, 30]. Эффективность, а соответственно и выбор в пользу одного из видов проводниковой анестезии/анальгезии, зачастую зависит от методики выполнения. Необходимость использования ультразвукового навигационного оборудования как следствие технической сложности некоторых видов блокад относит их проведение к экспертному уровню, доступному только наиболее опытным анестезиологам [6]. Этим можно объяснить диссонанс мнений: одни авторы сообщают о преимуществах определённого метода перед аналогом (блокада бедренного нерва в сравнении с илеофасциальной блокадой) [32], другие высказывают сомнения по этому поводу [33]. Тем не менее, блокада бедренного нерва является одной из наиболее распространённых анальгетических техник после тотального эндопротезирования крупных суставов нижней конечности [4, 22, 34].

Основным препаратом, используемым для блокады бедренного нерва, является местный анестетик, чаще ропивакаин, реже – бупивакаин. В качестве адъюванта могут использоваться альфа2-адреномиметики клонидин и дексметомидин (эффективность добавления последнего препарата оспаривается) [35, 36, 37]. Главное – блокада бедренного нерва значительно снижает выраженность послеоперационного болевого синдрома и позволяет если не полностью отказаться от использования опиоидов, то существенно сократить их дозировку [4, 6, 22, 38]. Отличное соотношение эффективности и безопасности мультимодальной программы обезболивания на основе блокад периферических нервов, превосходящее по этим параметрам стандартные методики после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, подтверждается как нашей собственной практикой, так и данными литературы [4, 6, 29, 37, 38, 39]. В частности, по сообщению авторов, добавление в программу обезболивания блокады бедренного нерва после ТЭТС улучшает качество обезболивания, функцию внешнего дыхания, способствует более быстрому переводу пациента из палаты послеоперационного наблюдения [37]. В сравнении с эпидуральной анестезией и контролируемой пациентом системной анальгезией блокада бедренного нерва также имеет преимущества: снижение риска гипотензии и использования опиоидов [40, 41]. Наш собственный опыт свидетельствует – проводниковая анестезия/анальгезия способна купировать послеоперационный болевой синдром, сохраняющийся на неприемлемо

высоком уровне, несмотря на введение НПВС и больших доз опиоидов. При этом блокада бедренного нерва, как правило, не имеет серьёзных побочных эффектов, риск прямого повреждения нерва и бедренных сосудов реализуется крайне редко [4]. В частности, даже необходимое всем пациентам травматолого-ортопедического профиля применение антикоагулянтов для профилактики тромботических осложнений не сопровождается увеличением частоты больших геморрагических осложнений при ББН [42].

Общее положительное мнение об эффективности послеоперационной проводниковой анестезии при эндопротезировании крупных суставов нижней конечности мало омрачают даже доводы скептиков. К примеру, кокрановская группа по анестезии, сравнивавшая при эндопротезировании тазобедренного сустава блокады периферических нервов и только системную анальгезию, пришла к выводу о существовании доказательств:

- среднего качества, подтверждающих эффективное уменьшение послеоперационной боли при блокадах периферических нервов;
- низкого качества, свидетельствующих о повышении удовлетворённости пациентов, и
- очень низкого качества, указывающих на снижение частоты угнетения сознания, зуда и продолжительности пребывания в больнице [6]. В пику критикам можно ответить, что данные о неэффективности или отдалённых осложнениях послеоперационной проводниковой анальгезии практически не встречаются в доступной литературе [43].

Однако, обладая несомненными преимуществами, проводниковая анальгезия при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей имеет критически важный недостаток.

Краеугольным камнем послеоперационной реабилитации пациентов, перенёвших тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов, является ранняя активизация [7, 24]. А все методы проводниковой анестезии ассоциируются с двигательной блокадой [24, 44]. В частности, блокада бедренного нерва вызывает слабость четырёхглавой мышцы бедра, провоцируя непреднамеренное падение пациентов при попытке встать или пойти [34, 44–49].

Проблема падения пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижней конечности уже была освещена в нескольких обзорах. В течение года после эндопротезирования тазобедренного сустава приблизительно треть всех пациентов переживают по крайней мере один эпизод падения, при этом госпитальные случаи составляют всего 1 % [50, 51]. Стоит отметить, что в этих аналитических материалах наиболее значимыми факторами риска падения пожилых пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей названы анамнестические данные о падении до операции, симптомы депрессии, ТЭТС по сравнению с ТЭКС, избыточная масса тела, заболевания сердца и лёгких [50, 51, 52].

Тем не менее, проблема негативного влияния послеоперационной проводниковой анестезии/анальгезии

зии на раннюю реабилитацию и падение пациентов в послеоперационном периоде настолько значима, что послужила причиной пересмотра ряда клинических рекомендаций. Так Общество ERAS (Enhanced Recovery After Surgery – ускоренное восстановление/реабилитация после хирургических операций) в своём руководстве по периоперационному ведению пациентов при эндопротезировании крупных суставов нижней конечности выдвинуло положение о равной эффективности разных техник периферических блокад, и все они не рекомендуются в качестве основного компонента программы ускоренной послеоперационной реабилитации (ERAS, Enhanced Recovery After Surgery) [53]. Совсем недавно аналогичная отрицательная рекомендация выработана международной рабочей группой PROSPECT: блокада бедренного нерва (кстати, наряду с эпидуральной анестезией и блокадой поясничного сплетения) не рекомендована при плановом первичном эндопротезировании тазобедренного сустава [22]. Пожалуй, обе рекомендации стоит рассматривать применительно к широкому использованию методов, поскольку полный запрет проводниковой анестезии/анальгезии возвращает нас к ничуть не менее острой проблеме неэффективного контроля послеоперационной боли.

Наверное, наиболее точно ситуацию с выбором метода обезболивания после эндопротезирования крупных суставов нижней конечности можно охарактеризовать словами одного из исследователей: «предстоит пройти ещё долгий путь» [3].

ВЫВОДЫ

Методика блокады бедренного нерва позволяет эффективно контролировать послеоперационную боль у пациентов, перенёвших тотальное эндопротезирование крупных суставов нижней конечности. Стандартная методика БН показана при неэффективности системных НПВС и стандартных доз опиоидов. Факт выполнения БН должен автоматически подразумевать необходимость особого контроля со стороны медицинского персонала за пациентом до полного разрешения моторного блока. Необходим поиск сочетания препаратов для блокады, позволяющий добиться изолированной анестезии/анальгезии без угнетения моторной функции в зоне иннервации.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Mondanelli N, Troiano E, Facchini A, Ghezzi R, Di Meglio M, Nuvoli N, et al. Treatment algorithm of periprosthetic femoral fractures. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2022; 13: 21514593221097608. doi: 10.1177/21514593221097608
- Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Шамбурова А.С., Сандакова И.Н., Бочарова Ю.С., Попова В.С., и др. Соотношение наружной и расчётной кровопотери при эндопротезировании крупных суставов нижней конечности. *Политравма.* 2020; 2: 29-35. doi: 10.24411/1819-1495-2020-10017
- Cappelleri G, Ghisi D. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: Still a long way to go. *Minerva Anestesiol.* 2021; 87(6): 627-629. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15659-7
- Fan X, Cao F, Luo A. Femoral nerve block versus fascia iliaca block for pain control in knee and hip arthroplasties: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(14): e25450. doi: 10.1097/MD.00000000000025450
- Kim YJ, Kim HT, Kim HJ, Yoon PW, Park JI, Lee SH, et al. Ultrasound-guided anterior quadratus lumborum block reduces postoperative opioid consumption and related side effects in patients undergoing total hip replacement arthroplasty: A propensity score-matched cohort study. *J Clin Med.* 2021; 10(20): 4632. doi: 10.3390/jcm10204632
- Guay J, Johnson RL, Kopp S. Nerve blocks or no nerve blocks for pain control after elective hip replacement (arthroplasty) surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10(10): CD011608. doi: 10.1002/14651858.CD011608
- Ripollés-Melchor J, Aldecoa C, Fernández-García R, Varela-Durán M, Aracil-Escoda N, García-Rodríguez D, et al. Early mobilization after total hip or knee arthroplasty: A substudy of the POWER.2 study. *Braz J Anesthesiol.* 2021; S0104-0014(21)00229-3. doi: 10.1016/j.bjane.2021.05.008
- Zhao J, Davis SP. An integrative review of multimodal pain management on patient recovery after total hip and knee arthroplasty. *Int J Nurs Stud.* 2019; 98: 94-106. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2019.06.010
- Kukreja P, Avila A, Northern T, Dangle J, Kolli S, Kalagara H. A retrospective case series of Pericapsular Nerve Group (PENG) block for primary versus revision total hip arthroplasty analgesia. *Cureus.* 2020; 12(5): e8200. doi: 10.7759/cureus.8200
- Fischer HB, Simanski CJ. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for analgesia after total hip replacement. *Anaesthesia.* 2005; 60(12): 1189-1202. doi: 10.1111/j.1365-2044.2005.04382.x
- Green C, Byrne AM, O'Loughlin P, Molony D, Harmon D, Masterson E. Surgeon delivered psoas compartment block in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29(2): 393-396. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.028
- Jiménez-Almonte JH, Wyles CC, Wyles SP, Norambuena-Morales GA, Báez PJ, Murad MH, et al. Is local infiltration analgesia superior to peripheral nerve blockade for pain management after THA: A network meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474(2): 495-516. doi: 10.1007/s11999-015-4619-9
- Marino J, Russo J, Kenny M, Herenstein R, Livote E, Chelly JE. Continuous lumbar plexus block for postoperative pain control after total hip arthroplasty. A randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(1): 29-37. doi: 10.2106/JBJS.H.00079
- Nishio S, Fukunishi S, Fukui T, Fujihara Y, Okahisa S, Takeda Y, et al. Comparison of continuous femoral nerve block with and without combined sciatic nerve block after total hip arthroplasty: A prospective randomized study. *Orthop Rev (Pavia).* 2017; 9(2): 7063. doi: 10.4081/or.2017.7063

15. Wang Q, Yang Y, Yang Z, Hu Y, Zhao X, Chen C, et al. Analgesic effects of ultrasound-guided iliohypogastric/ilioinguinal nerve block combined with lateral femoral cutaneous nerve block in total hip arthroplasty via direct anterior approach: A retrospective cohort study. *Orthop Surg*. 2021; 13(3): 920-931. doi: 10.1111/os.12795
16. Rajeev A, Tumia N, Karn K, Kashyap S, Mayne D. Postoperative pain relief and functional outcome following total knee arthroplasty – a prospective comparative audit of three analgesic regimes. *Acta Orthop Belg*. 2016; 82(2): 265-270.
17. Sporer SM, Rogers T. Postoperative pain management after primary total knee arthroplasty: The value of liposomal bupivacaine. *J Arthroplasty*. 2016; 31(11): 2603-2607. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.012
18. Bhatia A, Hoydonckx Y, Peng P, Cohen SP. Radiofrequency procedures to relieve chronic hip pain: An evidence-based narrative review. *Reg Anesth Pain Med*. 2018; 43(1): 72-83. doi: 10.1097/AAP.0000000000000694
19. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: A nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50(4): 495-500. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00976.x
20. Gaffney CJ, Pelt CE, Gililand JM, Peters CL. Perioperative pain management in hip and knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2017; 48(4): 407-419. doi: 10.1016/j.ocl.2017.05.001
21. Burns LC, Ritvo SE, Ferguson MK, Clarke H, Seltzer Z, Katz J. Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after total knee arthroplasty: A systematic review. *J Pain Res*. 2015; 8: 21-32. doi: 10.2147/JPR.S64730
22. Anger M, Valovska T, Beloeil H, Lirk P, Joshi GP, van de Velde M, et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021; 76(8): 1082-1097. doi: 10.1111/anae.15498
23. Soffin EM, Waldman SA, Stack RJ, Liguori GA. An evidence-based approach to the prescription opioid epidemic in orthopedic surgery. *Anesth Analg*. 2017; 125(5): 1704-1713. doi: 10.1213/ANE.0000000000002433
24. Thybo KH, Schmidt H, Hägi-Pedersen D. Effect of lateral femoral cutaneous nerve-block on pain after total hip arthroplasty: A randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2016; 16: 21. doi: 10.1186/s12871-016-0183-4
25. Kuchálík J, Magnuson A, Lundin A, Gupta A. Local infiltration analgesia or femoral nerve block for postoperative pain management in patients undergoing total hip arthroplasty. A randomized, double-blind study. *Scand J Pain*. 2017; 16: 223-230. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.05.002
26. Nakai T, Nakamura T, Nakai T, Onishi A, Hashimoto K. A study of the usefulness of a periarticular multimodal drug cocktail injection for pain management after total hip arthroplasty. *J Orthop*. 2013; 10(1): 5-7. doi: 10.1016/j.jor.2013.01.011
27. Nishio S, Fukunishi S, Juichi M, Sahoko K, Fujihara Y, Fukui T, et al. Comparison of continuous femoral nerve block, caudal epidural block, and intravenous patient-controlled analgesia in pain control after total hip arthroplasty: A prospective randomized study. *Orthop Rev (Pavia)*. 2014; 6(1): 5138. doi: 10.4081/or.2014.5138
28. Singelyn FJ, Ferrant T, Malisse MF, Joris D. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous femoral nerve sheath block on rehabilitation after unilateral total-hip arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2005; 30(5): 452-457. doi: 10.1016/j.rapm.2005.05.008
29. Xiao Q, Zhou Z. [Perioperative pain management of total hip arthroplasty]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2019; 33(9): 1190-1195. doi: 10.7507/1002-1892.201903026
30. Højer Karlsen AP, Geisler A, Petersen PL, Mathiesen O, Dahl JB. Postoperative pain treatment after total hip arthroplasty: A systematic review. *Pain*. 2015; 156(1): 8-30. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000003
31. Chesters A, Atkinson P. Fascia iliaca block for pain relief from proximal femoral fracture in the emergency department: A review of the literature. *Emerg Med J*. 2014; 31(e1): e84-e87. doi: 10.1136/emered-2013-203073
32. Newman B, McCarthy L, Thomas PW, May P, Layzell M, Horn K. A comparison of pre-operative nerve stimulator-guided femoral nerve block and fascia iliaca compartment block in patients with a femoral neck fracture. *Anaesthesia*. 2013; 68(9): 899-903. doi: 10.1111/anae.12321
33. Reavley P, Montgomery AA, Smith JE, Binks S, Edwards J, Elder G, et al. Randomised trial of the fascia iliaca block versus the '3-in-1' block for femoral neck fractures in the emergency department. *Emerg Med J*. 2015; 32(9): 685-689. doi: 10.1136/emered-2013-203407
34. Ren Y, Liao J, Qin X, Yang J. Adductor canal block with periarticular infiltration versus periarticular infiltration alone after total knee arthroplasty: A randomized controlled trial protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(20): e20213. doi: 10.1097/MD.00000000000020213
35. Goel CP, Desai S. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant in femoral nerve block for post-op pain relief in hip surgery: A prospective randomized double-blind controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2021; 37(3): 383-388. doi: 10.4103/joacp.JOACP_182_19
36. Jin XB, Xiao R, Zhou W, Liu C, Luo YR, Liu RH, et al. Effect of different modes of administration of dexmedetomidine combined with nerve block on postoperative analgesia in total knee arthroplasty. *Pain Ther*. 2021; 10(2): 1649-1662. doi: 10.1007/s40122-021-00320-6
37. Wiesmann T, Steinfeldt T, Wagner G, Wulf H, Schmitt J, Zoremba M. Supplemental single shot femoral nerve block for total hip arthroplasty: Impact on early postoperative care, pain management and lung function. *Minerva Anesthesiol*. 2014; 80(1): 48-57.
38. Wang X, Sun Y, Wang L, Hao X. Femoral nerve block versus fascia iliaca block for pain control in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(27): e7382. doi: 10.1097/MD.00000000000007382
39. Soffin EM, Wu CL. Regional and multimodal analgesia to reduce opioid use after total joint arthroplasty: A narrative review. *HSS J*. 2019; 15(1): 57-65. doi: 10.1007/s11420-018-9652-2
40. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2008; 100(2): 154-164. doi: 10.1093/bja/aem373
41. Paul JE, Arya A, Hurlburt L, Cheng J, Thabane L, Tidy A, et al. Femoral nerve block improves analgesia outcomes after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2010; 113(5): 1144-1162. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181f4b18

42. Dayan RR, Ayzenberg Y, Slutsky T, Shaer E, Kaplan A, Zel-detz V. Safety of femoral nerve blockade for hip fractures in adult patients treated with anti-Xa direct oral anticoagulants: A pilot study. *Isr Med Assoc J.* 2021; 23(9): 595-600.
43. Atchabahian A, Schwartz G, Hall CB, Lajam CM, Andrae MH. Regional analgesia for improvement of long-term functional outcome after elective large joint replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(8): CD010278. doi: 10.1002/14651858.CD010278.pub2
44. Johnson RL, Kopp SL, Hebl JR, Erwin PJ, Mantilla CB. Falls and major orthopaedic surgery with peripheral nerve blockade: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013; 110(4): 518-528. doi: 10.1093/bja/aet013
45. Foisy K. Thou shalt not fall! Decreasing falls in the post-operative orthopedic patient with a femoral nerve block. *Medsurg Nurs.* 2013; 22(4): 246-249.
46. Ilfeld BM, Duke KB, Donohue MC. The association between lower extremity continuous peripheral nerve blocks and patient falls after knee and hip arthroplasty. *Anesth Analg.* 2010; 111(6): 1552-1554. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181fb9507
47. Kandasami M, Kinninmonth AW, Sarungi M, Baines J, Scott NB. Femoral nerve block for total knee replacement – a word of caution. *Knee.* 2009; 16(2): 98-100. doi: 10.1016/j.knee.2008.10.007
48. Kwofie MK, Shastri UD, Gadsden JC, Sinha SK, Abrams JH, Xu D, et al. The effects of ultrasound-guided adductor canal block versus femoral nerve block on quadriceps strength and fall risk: A blinded, randomized trial of volunteers. *Reg Anesth Pain Med.* 2013; 38(4): 321-325. doi: 10.1097/AAP.0b013e318295df80
49. Sharma S, Iorio R, Specht LM, Davies-Lepie S, Healy WL. Complications of femoral nerve block for total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(1): 135-140. doi: 10.1007/s11999-009-1025-1
50. Levinger P, Wee E, Margelis S, Menz HB, Bartlett JR, Bergman NR, et al. Pre-operative predictors of post-operative falls in people undergoing total hip and knee replacement surgery: A prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; 137(8): 1025-1033. doi: 10.1007/s00402-017-2727-6
51. Liu Y, Yang Y, Liu H, Wu W, Wu X, Wang T. A systematic review and meta-analysis of fall incidence and risk factors in elderly patients after total joint arthroplasty. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(50): e23664. doi: 10.1097/MD.00000000000023664
52. Riddle DL, Golladay GJ. Preoperative risk factors for postoperative falls in persons undergoing hip or knee arthroplasty: A longitudinal study of data from the osteoarthritis initiative. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018; 99(5): 967-972. doi: 10.1016/j.apmr.2017.12.030
53. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, et al. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society recommendations. *Acta Orthop.* 2020; 91(1): 3-19. doi: 10.1080/17453674.2019.1683790
54. Gattuso P, Gattuso P, Gattuso P, Gattuso P, Gattuso P, Gattuso P, et al. The ratio of external and calculated blood loss in arthroplasty of large joints of the lower extremity. *Polytrauma.* 2020; 2: 29-35. (In Russ.). doi: 10.24411/1819-1495-2020-10017
55. Cappelleri G, Ghisi D. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: Still a long way to go. *Minerva Anestesiol.* 2021; 87(6): 627-629. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15659-7
56. Fan X, Cao F, Luo A. Femoral nerve block versus fascia iliaca block for pain control in knee and hip arthroplasties: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(14): e25450. doi: 10.1097/MD.00000000000025450
57. Kim YJ, Kim HT, Kim HJ, Yoon PW, Park JI, Lee SH, et al. Ultrasound-guided anterior quadratus lumborum block reduces postoperative opioid consumption and related side effects in patients undergoing total hip replacement arthroplasty: A propensity score-matched cohort study. *J Clin Med.* 2021; 10(20): 4632. doi: 10.3390/jcm10204632
58. Guay J, Johnson RL, Kopp S. Nerve blocks or no nerve blocks for pain control after elective hip replacement (arthroplasty) surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10(10): CD011608. doi: 10.1002/14651858.CD011608
59. Ripollés-Melchor J, Aldecoa C, Fernández-García R, Varela-Durán M, Aracil-Escoda N, García-Rodríguez D, et al. Early mobilization after total hip or knee arthroplasty: A substudy of the POWER.2 study. *Braz J Anesthesiol.* 2021; S0104-0014(21)00229-3. doi: 10.1016/j.bjane.2021.05.008
60. Zhao J, Davis SP. An integrative review of multimodal pain management on patient recovery after total hip and knee arthroplasty. *Int J Nurs Stud.* 2019; 98: 94-106. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2019.06.010
61. Kukreja P, Avila A, Northern T, Dangle J, Kolli S, Kalagara H. A retrospective case series of Pericapsular Nerve Group (PENG) block for primary versus revision total hip arthroplasty analgesia. *Cureus.* 2020; 12(5): e8200. doi: 10.7759/cureus.8200
62. Fischer HB, Simanski CJ. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for analgesia after total hip replacement. *Anaesthesia.* 2005; 60(12): 1189-1202. doi: 10.1111/j.1365-2044.2005.04382.x
63. Green C, Byrne AM, O'Loughlin P, Molony D, Harmon D, Masterson E. Surgeon delivered psoas compartment block in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29(2): 393-396. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.028
64. Jiménez-Almonte JH, Wyles CC, Wyles SP, Norambuena-Morales GA, Báez PJ, Murad MH, et al. Is local infiltration analgesia superior to peripheral nerve blockade for pain management after THA: A network meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474(2): 495-516. doi: 10.1007/s11999-015-4619-9
65. Marino J, Russo J, Kenny M, Herenstein R, Livote E, Chelly JE. Continuous lumbar plexus block for postoperative pain control after total hip arthroplasty. A randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(1): 29-37. doi: 10.2106/JBJS.H.00079
66. Nishio S, Fukunishi S, Fukui T, Fujihara Y, Okahisa S, Take-da Y, et al. Comparison of continuous femoral nerve block with and without combined sciatic nerve block after total hip arthroplasty: A prospective randomized study. *Orthop Rev (Pavia).* 2017; 9(2): 7063. doi: 10.4081/or.2017.7063

REFERENCES

1. Mondanelli N, Troiano E, Facchini A, Ghezzi R, Di Meglio M, Nuvoli N, et al. Treatment algorithm of periprosthetic femoral frac-

15. Wang Q, Yang Y, Yang Z, Hu Y, Zhao X, Chen C, et al. Analgesic effects of ultrasound-guided iliohypogastric/ilioinguinal nerve block combined with lateral femoral cutaneous nerve block in total hip arthroplasty via direct anterior approach: A retrospective cohort study. *Orthop Surg*. 2021; 13(3): 920-931. doi: 10.1111/os.12795
16. Rajeev A, Tumia N, Karn K, Kashyap S, Mayne D. Postoperative pain relief and functional outcome following total knee arthroplasty – a prospective comparative audit of three analgesic regimes. *Acta Orthop Belg*. 2016; 82(2): 265-270.
17. Sporer SM, Rogers T. Postoperative pain management after primary total knee arthroplasty: The value of liposomal bupivacaine. *J Arthroplasty*. 2016; 31(11): 2603-2607. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.012
18. Bhatia A, Hoydonckx Y, Peng P, Cohen SP. Radiofrequency procedures to relieve chronic hip pain: An evidence-based narrative review. *Reg Anesth Pain Med*. 2018; 43(1): 72-83. doi: 10.1097/AAP.0000000000000694
19. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: A nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50(4): 495-500. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00976.x
20. Gaffney CJ, Pelt CE, Gililand JM, Peters CL. Perioperative pain management in hip and knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2017; 48(4): 407-419. doi: 10.1016/j.ocl.2017.05.001
21. Burns LC, Ritvo SE, Ferguson MK, Clarke H, Seltzer Z, Katz J. Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after total knee arthroplasty: A systematic review. *J Pain Res*. 2015; 8: 21-32. doi: 10.2147/JPR.S64730
22. Anger M, Valovska T, Beloeil H, Lirk P, Joshi GP, van de Velde M, et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021; 76(8): 1082-1097. doi: 10.1111/anae.15498
23. Soffin EM, Waldman SA, Stack RJ, Liguori GA. An evidence-based approach to the prescription opioid epidemic in orthopedic surgery. *Anesth Analg*. 2017; 125(5): 1704-1713. doi: 10.1213/ANE.0000000000002433
24. Thybo KH, Schmidt H, Hägi-Pedersen D. Effect of lateral femoral cutaneous nerve-block on pain after total hip arthroplasty: A randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2016; 16: 21. doi: 10.1186/s12871-016-0183-4
25. Kuchálík J, Magnuson A, Lundin A, Gupta A. Local infiltration analgesia or femoral nerve block for postoperative pain management in patients undergoing total hip arthroplasty. A randomized, double-blind study. *Scand J Pain*. 2017; 16: 223-230. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.05.002
26. Nakai T, Nakamura T, Nakai T, Onishi A, Hashimoto K. A study of the usefulness of a periarticular multimodal drug cocktail injection for pain management after total hip arthroplasty. *J Orthop*. 2013; 10(1): 5-7. doi: 10.1016/j.jor.2013.01.011
27. Nishio S, Fukunishi S, Juichi M, Sahoko K, Fujihara Y, Fukui T, et al. Comparison of continuous femoral nerve block, caudal epidural block, and intravenous patient-controlled analgesia in pain control after total hip arthroplasty: A prospective randomized study. *Orthop Rev (Pavia)*. 2014; 6(1): 5138. doi: 10.4081/or.2014.5138
28. Singelyn FJ, Ferrant T, Malisse MF, Joris D. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous femoral nerve sheath block on rehabilitation after unilateral total-hip arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2005; 30(5): 452-457. doi: 10.1016/j.rapm.2005.05.008
29. Xiao Q, Zhou Z. [Perioperative pain management of total hip arthroplasty]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2019; 33(9): 1190-1195. doi: 10.7507/1002-1892.201903026
30. Højer Karlsen AP, Geisler A, Petersen PL, Mathiesen O, Dahl JB. Postoperative pain treatment after total hip arthroplasty: A systematic review. *Pain*. 2015; 156(1): 8-30. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000003
31. Chesters A, Atkinson P. Fascia iliaca block for pain relief from proximal femoral fracture in the emergency department: A review of the literature. *Emerg Med J*. 2014; 31(e1): e84-e87. doi: 10.1136/emered-2013-203073
32. Newman B, McCarthy L, Thomas PW, May P, Layzell M, Horn K. A comparison of pre-operative nerve stimulator-guided femoral nerve block and fascia iliaca compartment block in patients with a femoral neck fracture. *Anaesthesia*. 2013; 68(9): 899-903. doi: 10.1111/anae.12321
33. Reavley P, Montgomery AA, Smith JE, Binks S, Edwards J, Elder G, et al. Randomised trial of the fascia iliaca block versus the '3-in-1' block for femoral neck fractures in the emergency department. *Emerg Med J*. 2015; 32(9): 685-689. doi: 10.1136/emered-2013-203407
34. Ren Y, Liao J, Qin X, Yang J. Adductor canal block with periarticular infiltration versus periarticular infiltration alone after total knee arthroplasty: A randomized controlled trial protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(20): e20213. doi: 10.1097/MD.00000000000020213
35. Goel CP, Desai S. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant in femoral nerve block for post-op pain relief in hip surgery: A prospective randomized double-blind controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2021; 37(3): 383-388. doi: 10.4103/joacp.JOACP_182_19
36. Jin XB, Xiao R, Zhou W, Liu C, Luo YR, Liu RH, et al. Effect of different modes of administration of dexmedetomidine combined with nerve block on postoperative analgesia in total knee arthroplasty. *Pain Ther*. 2021; 10(2): 1649-1662. doi: 10.1007/s40122-021-00320-6
37. Wiesmann T, Steinfeldt T, Wagner G, Wulf H, Schmitt J, Zoremba M. Supplemental single shot femoral nerve block for total hip arthroplasty: Impact on early postoperative care, pain management and lung function. *Minerva Anesthesiol*. 2014; 80(1): 48-57.
38. Wang X, Sun Y, Wang L, Hao X. Femoral nerve block versus fascia iliaca block for pain control in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(27): e7382. doi: 10.1097/MD.0000000000007382
39. Soffin EM, Wu CL. Regional and multimodal analgesia to reduce opioid use after total joint arthroplasty: A narrative review. *HSS J*. 2019; 15(1): 57-65. doi: 10.1007/s11420-018-9652-2
40. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2008; 100(2): 154-164. doi: 10.1093/bja/aem373
41. Paul JE, Arya A, Hurlburt L, Cheng J, Thabane L, Tidy A, et al. Femoral nerve block improves analgesia outcomes after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2010; 113(5): 1144-1162. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181f4b18

42. Dayan RR, Ayzenberg Y, Slutsky T, Shaer E, Kaplan A, Zel-detz V. Safety of femoral nerve blockade for hip fractures in adult patients treated with anti-Xa direct oral anticoagulants: A pilot study. *Isr Med Assoc J.* 2021; 23(9): 595-600.
43. Atchabahian A, Schwartz G, Hall CB, Lajam CM, Andre-ae MH. Regional analgesia for improvement of long-term functional outcome after elective large joint replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(8): CD010278. doi: 10.1002/14651858.CD010278.pub2
44. Johnson RL, Kopp SL, Hebl JR, Erwin PJ, Mantilla CB. Falls and major orthopaedic surgery with peripheral nerve blockade: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013; 110(4): 518-528. doi: 10.1093/bja/aet013
45. Foisy K. Thou shalt not fall! Decreasing falls in the post-operative orthopedic patient with a femoral nerve block. *Medsurg Nurs.* 2013; 22(4): 246-249.
46. Ilfeld BM, Duke KB, Donohue MC. The association between lower extremity continuous peripheral nerve blocks and patient falls after knee and hip arthroplasty. *Anesth Analg.* 2010; 111(6): 1552-1554. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181fb9507
47. Kandasami M, Kinninmonth AW, Sarungi M, Baines J, Scott NB. Femoral nerve block for total knee replacement – a word of caution. *Knee.* 2009; 16(2): 98-100. doi: 10.1016/j.knee.2008.10.007
48. Kwofie MK, Shastri UD, Gadsden JC, Sinha SK, Abrams JH, Xu D, et al. The effects of ultrasound-guided adductor canal block versus femoral nerve block on quadriceps strength and fall risk: A blinded, randomized trial of volunteers. *Reg Anesth Pain Med.* 2013; 38(4): 321-325. doi: 10.1097/AAP.0b013e318295df80
49. Sharma S, Iorio R, Specht LM, Davies-Lepie S, Healy WL. Complications of femoral nerve block for total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(1): 135-140. doi: 10.1007/s11999-009-1025-1
50. Levinger P, Wee E, Margelis S, Menz HB, Bartlett JR, Bergman NR, et al. Pre-operative predictors of post-operative falls in people undergoing total hip and knee replacement surgery: A prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; 137(8): 1025-1033. doi: 10.1007/s00402-017-2727-6
51. Liu Y, Yang Y, Liu H, Wu W, Wu X, Wang T. A systematic review and meta-analysis of fall incidence and risk factors in elderly patients after total joint arthroplasty. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(50): e23664. doi: 10.1097/MD.00000000000023664
52. Riddle DL, Golladay GJ. Preoperative risk factors for postoperative falls in persons undergoing hip or knee arthroplasty: A longitudinal study of data from the osteoarthritis initiative. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018; 99(5): 967-972. doi: 10.1016/j.apmr.2017.12.030
53. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, et al. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society recommendations. *Acta Orthop.* 2020; 91(1): 3-19. doi: 10.1080/17453674.2019.1683790

Сведения об авторах

Лебедь Максим Леонидович – доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: swanmax@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7602-6720>

Кирпиченко Михаил Геннадьевич – кандидат медицинских наук, врач отделения анестезиологии-реанимации, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: kirpnet@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7755-3397>

Васильев Вячеслав Юрьевич – заведующий травматолого-ортопедическим отделением № 2, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: coxa_vara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7545-4419>

Голуб Игорь Ефимович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: i.golub@ismu.baikal.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1211-7463>

Information about the authors

Maksim L. Lebed – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Irkutsk State Medical University, e-mail: swanmax@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7602-6720>

Mikhail G. Kirpichenko – Cand. Sc. (Med.), Physician at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: kirpnet@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7755-3397>

Vyacheslav Yu. Vasilyev – Head of the Department of Traumatology and Orthopedics No. 2, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: coxa_vara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7545-4419>

Igor E. Golub – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Irkutsk State Medical University, e-mail: i.golub@ismu.baikal.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1211-7463>

ХИРУРГИЯ SURGERY

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО МНОГОЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЁННОГО ЭХИНОКОККОЗА ОБЕИХ ДОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Краснов А.О.¹,
Анищенко В.В.^{2,3},
Пачгин И.В.¹,
Краснов К.А.^{1,4},
Пельц В.А.^{1,4},
Краснов О.А.^{4,5},
Павленко В.В.^{1,4}

¹ ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского» (650000, г. Кемерово, ул. Островского, 22, Россия)

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52, Россия)

³ Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя» (630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, Россия)

⁵ ГАУЗ «Клинический консультативный диагностический центр им. И.А. Колпинского», Поликлиника № 1 (650003, г. Кемерово, Ленинградский просп., 49, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Краснов Аркадий Олегович,
e-mail: aokrasnov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай успешного радикального многоэтапного хирургического лечения пациентки с билобарным паразитарным поражением печени эхинококкозом, осложнённым инфицированием одной из кист. Пациентка поступила в клинику с объёмными образованиями обеих долей печени. На этапе дифференциальной диагностики на основании верификации процесса путём пункционной биопсии под ультразвуковым контролем достоверно установлена этиология объёмных образований. На этапе первичного стационарного этапа диагностировано инфицирование одной из эхинококковых кист, по поводу чего выполнено дренирование кисты под ультразвуковым контролем. После пациентка была выписана на амбулаторный этап для компенсации, коррекции общего уровня здоровья и нутритивного статуса. На следующем этапе стационарного обследования у пациентки определён недостаточный уровень функциональных резервов печени для выполнения радикальной операции. По этой причине было выполнено лапароскопическое лигирование правой ветви воротной вены с целью развития викарной гипертрофии контрлатеральной доли. Через 30 суток возросший уровень функциональных резервов печени позволил планировать радикальное хирургическое лечение с допустимым риском для пациентки. Была выполнена операция в объёме правосторонней расширенной гемигепатэктомии с краевой резекцией 3-го сегмента печени. Явления печёночной недостаточности в послеоперационном периоде по шкале ISGLS были расценены как Grade A. Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после операции. В послеоперационном периоде назначены курсы терапии альбендазолом по стандартной схеме. Пациентка находится под наблюдением более года после лечения. Состояние удовлетворительное. Рецидива заболевания не отмечено.

Ключевые слова: эхинококкоз печени, диагностический алгоритм, этапное хирургическое лечение

Статья получена: 19.03.2022
Статья принята: 14.07.2022
Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Краснов А.О., Анищенко В.В., Пачгин И.В., Краснов К.А., Пельц В.А., Краснов О.А., Павленко В.В. Случай успешного многоэтапного хирургического лечения осложнённого эхинококкоза обеих долей печени. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 174-180. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.20

A CASE OF SUCCESSFUL MULTI-STAGE SURGICAL TREATMENT OF LIVER ECHINOCOCCOSIS

Krasnov A.O.¹,
Anishchenko V.V.^{2,3},
Pachgin I.V.¹,
Krasnov K.A.^{1,4},
Pelz V.A.^{1,4},
Krasnov O.A.^{4,5},
Pavlenko V.V.^{1,4}

¹ Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky (Ostrovskogo str. 22, Kemerovo 650000, Russian Federation)

² Novosibirsk State Medical University (Krasny prospect 52, Novosibirsk 630091, Russian Federation)

³ Avicenna Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies (Kommunisticheskaya str. 17/1, Novosibirsk 630099, Russian Federation)

⁴ Kemerovo State Medical University (Voroshilova str. 22a, Kemerovo 650056, Russian Federation)

⁵ Clinical Consultative Diagnostic Center named after I.A. Kolpinsky, Polyclinic N 1 (Leningradskiy ave. 49, Kemerovo 650003, Russian Federation)

Corresponding author:
Arkadiy O. Krasnov,
e-mail: aokrasnov@mail.ru

ABSTRACT

A clinical case of successful radical multi-stage surgical treatment of a patient with bilobar parasitic lesion of the liver with echinococcosis complicated by infection of one of the cysts is presented. The patient was admitted to the clinic with volumetric lesions in both lobes of the liver. At the stage of differential diagnosis, on the basis of process verification by puncture biopsy under ultrasound control, the etiology of mass lesions was reliably established. At the primary stationary stage, infection of one of the echinococcal cysts was diagnosed, for which the cyst was drained under ultrasound control. After that, the patient was discharged to the outpatient care for compensation, correction of the general level of health and nutritional status. At the next stage of the inpatient examination, the patient was determined to have an insufficient level of functional reserves of the liver to perform a radical operation. For this reason, laparoscopic ligation of the right branch of the portal vein was performed in order to develop vicarious hypertrophy of the contralateral lobe. After 30 days, the increased level of functional reserves of the liver made it possible to plan radical surgical treatment with an acceptable risk for the patient. The operation was performed in the amount of right-sided extended hemihepatectomy with marginal resection of the 3rd segment of the liver. The symptoms of liver failure in the postoperative period according to the ISGLS scale were regarded as Grade A. The patient was discharged from the hospital in a satisfactory condition on day 10 after the operation. In the postoperative period, courses of therapy with albendazole were prescribed according to the standard scheme. The patient is under observation for more than a year after treatment. The condition is satisfactory. No recurrence of the disease was noted.

Key words: liver echinococcosis, diagnostic algorithm, staged surgical treatment

Received: 19.03.2022
Accepted: 14.07.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Krasnov A.O., Anishchenko V.V., Pachgin I.V., Krasnov K.A., Pelz V.A., Krasnov O.A., Pavlenko V.V. A case of successful multi-stage surgical treatment of liver echinococcosis. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 174-180. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.20

ВВЕДЕНИЕ

Эхинококкоз – распространённое заболевание с преимущественным поражением печени. До настоящего времени остаётся актуальной проблема повышения эффективности диагностики данной патологии, несмотря на применение современных методов медицинской визуализации. Ультразвуковое исследование – одно из наиболее эффективных методов диагностики очаговых поражений печени [1, 2]. Ультразвуковое исследование обладает меньшей информативностью при множественном и распространённом эхинококкозе, а также при гигантских кистах. В этих случаях целесообразно сочетать ультразвуковое исследование (УЗИ) с компьютерной томографией (КТ) и магнитно-резонансной томографией, что повышает общую информативность лучевых методов [3, 4]. Основной эффективный метод лечения – хирургическая операция [5, 6]. Методы хирургического лечения постоянно совершенствуются, показывая достаточно успешные результаты. Несмотря на это, учёные не оставляют попыток найти способ медикаментозного лечения эхинококкоза, который мог бы позволить отказаться от хирургического лечения. В качестве консервативного метода лечения на сегодняшний день используется химиотерапия альбендазолом [7–9].

Анализ литературы показал, что переломным моментом в хирургии эхинококкоза печени было внедрение в клиническую практику закрытой эхинококкэктомии, которую в 1883 г. предложил Thornton. На протяжении многих лет выполнялись операции с частичным или полным сохранением фиброзной капсулы. Это мотивировалось тем, что удаление капсулы сопряжено с большими техническими сложностями и риском повреждения крупных сосудов и желчных путей, являющихся причиной кровотечения и желчеистечения.

На сегодняшний день хирургические методы подразделяются на традиционные и миниинвазивные (пункционные и видеолaparоскопические). По данным литературы, показания к применению миниинвазивных операций с течением времени имеют чёткую тенденцию к расширению [10–13]. В общем массиве выполняемых операций преобладают экономные резекции и перицистэктомии. Исследователи в наше время по-прежнему находятся в поиске баланса между радикальностью хирургического лечения и достаточной безопасностью его выполнения. Органосохраняющие операции применяются чаще, по причине их достаточности в большинстве случаев. Также органосохраняющие операции технически более просты, а их результаты сравнимы с анатомическими резекциями. В настоящее время методика лапароскопической резекции печени является относительно зрелой минимально инвазивной хирургической опцией, но имеется мало сообщений об этом подходе для радикального лечения эхинококкоза печени. В последнее десятилетие отмечается тенденция к пересмотру показаний к выполнению лапароскопических и эндоскопических робот-ассистированных оперативных вмешательств по причине риска инфицирования брюшной полости. К настоящему времени предложены различ-

ные методы профилактики рецидива эхинококкоза печени. Их эффективность оценивают по частоте рецидивирования болезни у пациентов, перенёвших операцию [14]. Краеугольным камнем и самым значимым аспектом при планировании обширных анатомических резекций печени, несмотря на активную научную деятельность в этом направлении, остаётся пострезекционная печёночная недостаточность. В 2011 г. немецкими исследователями была представлена новая технология увеличения объёма остающейся паренхимы печени – перевязка правой ветви воротной вены с одновременным пересечением паренхимы с сохранением артериального притока, венозного и желчного оттока правой доли печени [15]. Непосредственные результаты подобного вмешательства оказались достаточно впечатляющими: выраженная гипертрофия печени (на 20–190 % от исходного объёма) происходила за короткий промежуток времени (в среднем 9 суток). Это давало возможность выполнить второй этап (радикальную резекцию печени у исходно неоперабельного пациента) в течение одной госпитализации, что особенно важно – у 100 % пациентов. На начальных этапах подобная технология сопровождалась повышенной летальностью (12 %) и частотой послеоперационных осложнений (40–64 %) [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить и проанализировать законченный случай успешного хирургического многоэтапного радикального лечения пациентки с осложнённым эхинококкозом обеих долей печени.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем клинический случай лечения больной А., 1987 г. рождения, обратившейся на консультацию в ГАУЗ ККБ СМП им. М.А. Подгорбунского в феврале 2021 г. Пациентка направлена на консультацию в Кузбасский областной гепатологический центр с подозрением на нерезектабельную онкопатологию с направительным диагнозом: «Объёмные образования обеих долей печени». При обращении пациентка предъявляла жалобы на наличие периодической распирающей боли в области эпигастрия и правого подреберья, слабость, снижение аппетита, потерю массы тела (около 5 кг в течение последнего месяца). При объективном осмотре: общее состояние лёгкой степени тяжести. Кожные покровы телесного цвета. Дыхание везикулярное. Живот не вздут, правильной формы, слабо болезненный при пальпации в эпигастрии. Перитонеальные, пузырьные симптомы отрицательные. Физиологические отправления в норме. Объёмных образований пальпаторно в брюшной полости не определяется. На руках у пациентки протокол ультразвукового исследования с заключением о наличии гипозоногенных очаговых образований в обеих долях печени, вероятно вторичного (метастатического) характера.

Пациентка была госпитализирована. При обследовании клинические показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, свёртывающей системы крови в пределах нормы. Колоноскопия, фиброэзофагогастродуоденоскопия – без патологических изменений. Уровень онкомаркеров (СА-19-9, РЭА) в пределах нормы. Уровень онкомаркера АФП повышен до 19,7 МЕ/мл. Тест крови на наличие антител к эхинококкозу методом иммуноферментного анализа (IgG, IgM) отрицательный. Маркеры вирусных гепатитов В, С – отрицательные. Рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки патологии не выявила. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии с болюсным контрастированием органов брюшной полости печень увеличена в краниокаудальном размере до 188 мм, расположена обычно и имеет ровные и чёткие контуры. Признаков портальной и билиарной гипертензии нет. Воротная вена – 12 мм в поперечнике, селезёночная вена – 7,9 мм. В печени определяются 3 объёмных кистозных образования. Два из них преимущественно локализованы в правой доле – размером 17 × 8 см и 9 × 7 см с вовлечением в процесс 4-го, 5-го, 6-го, 7-го и 8-го сегментов печени. В левой доле в проекции 3-го сегмента определяется кистозно-тканевое объёмное образование с кальцинатами по контуру размером 35 мм, без жидкостного компонента. Выполнена КТ-волюметрия интактной паренхимы левой доли печени (1-й, 2-й, 3-й сегменты). Объём составил 210 см³.

Учитывая клинические проявления (снижение массы тела, аппетита), повышение онкомаркера АФП, заключение протокола УЗИ из медицинского учреждения по месту жительства, с целью верификации процесса под контролем УЗИ выполнена пункционно-аспирационная биопсия объёмного образования 3-го сегмента печени. Материал отправлен на гистологическое исследование. Гистологическое заключение: «эхинококкоз печени». Таким образом, онкологический генез был исключён. В период нахождения в стационаре у пациентки появились клинико-лабораторные проявления интоксикации. Гипертермия до фебрильных цифр, повышение уровня лейкоцитов до $14,2 \times 10^9$ Ед./л с палочкоядерным нейтрофильным сдвигом до 11 %. Клиническая ситуация расценена как проявления инфицирования паразитарных кист или одной из кист правой доли печени. Под контролем УЗИ установлен дренаж типа «rigtail» диаметром 12 Fr большей кисты правой доли печени, получено мутное инфицированное отделяемое. Бактериологический посев на микрофлору роста не дал. При цитологическом исследовании жидкости – клетки злокачественного новообразования не обнаружены. На фоне дренирования кисты, двухкомпонентной антибиотикотерапии (ципролет + метронидазол) интоксикационный синдром регрессировал. С целью гермицидного эффекта в течение 5 суток ежедневно вводили в полость кисты 20%-й раствор натрия хлорида, перекрывали дренаж, экспозиция составляла 15 минут, после чего содержимое кисты полностью аспирировали. После пациентка была выписана на амбулаторный период с целью санации кисты, а также компенсации общего уровня здоровья и нутритивного статуса.

Через 3 недели пациентка вновь госпитализирована в стационар для проведения следующего этапа хирургического лечения. За период амбулаторной паузы самочувствие значительно улучшилось. Жалобы сохранились только на фактическое наличие дренажной трубки на передней брюшной стенке. По дренажу отделялось около 20 мл серозной жидкости в сутки. Болевой синдром не беспокоил, явлений интоксикации не было, аппетит нормализовался, пациентка прибавила в весе 3 кг.

У пациентки проведено усовершенствованное комплексное исследование функциональных резервов печени посредством диагностической модели, полученной на основании проведённых ранее научных изысканий в этой области в нашей клинике [17]. В дополнение к компьютерной томографии с волюметрией интактной паренхимы (210 см³) было выполнено исследование с диагностическим красителем индоцианином зелёным на аппарате Limon. Показатель остаточной концентрации на 15 минуте составил 12,3 %.

Модель, по которой можно прогнозировать вероятность развития пострезекционной печёночной недостаточности, имеет вид:

$$P(Y = 1 / X_1, X_2) = \frac{1}{1 + e^{-(11,616 + 0,282X_1 - 0,033X_2)}}$$

где: P – значение вероятности; Y – вероятность летального исхода; X_1 – остаточная концентрация на 15-й минуте индоцианина зелёного (%); X_2 – КТ-волюметрия (см³); e – основание степени экспоненты ($e \approx 2,718281828459045...$). Градация результатов: $P < 0,087$ – прогнозируется благоприятный исход; $0,087 > P > 0,988$ – зона риска развития пострезекционной недостаточности; $P > 0,988$ – прогнозируется неблагоприятный исход.

Проведя расчёты в соответствии с прогностической моделью с вышеизложенными показателями, мы получили значение вероятности равное 0,999713. При таком значении вероятность развития пострезекционной печёночной недостаточности с летальным исходом предельно велика. Учитывая размеры интактной паренхимы левой доли печени, низкие функциональные резервы органа и показатели вероятности прогностической модели, следующим этапом была выполнена лапароскопическая сосудистая изоляция воротного кровотока правой доли печени с целью получения эффекта викарной гипертрофии контрлатеральной доли. Технических условий для выполнения рентгенэндохирургической эмболизации в клинике не было.

Протокол операции. Под эндотрахеальным наркозом введены троакары в брюшную полость. При ревизии в правой доле печени определяются два объёмных кистозных паразитарных образования с вовлечением в процесс 4-го сегмента печени размером 13 × 6 см и 7 × 4 см. В 3-м сегменте левой доли печени определяется паразитарное плотное кистозное образование размером 35 мм, имеет краевое расположение. Других находок при ревизии нет. Выполнена мобилизация элементов гепатодуоденальной связки, мобилизация правой ветви воротной вены, контрольное пережатие, в проекции зоны ишемии формируется линия демар-

кации в пределах анатомической правой доли печени. Правая печёночная вена лигирована изолированно (рис. 1). Ход левой воротной вены прослежен. Установлен страховой дренаж под правую долю печени к гепатодуоденальной связке. Швы на раны послойно. Кровопотеря минимальная.

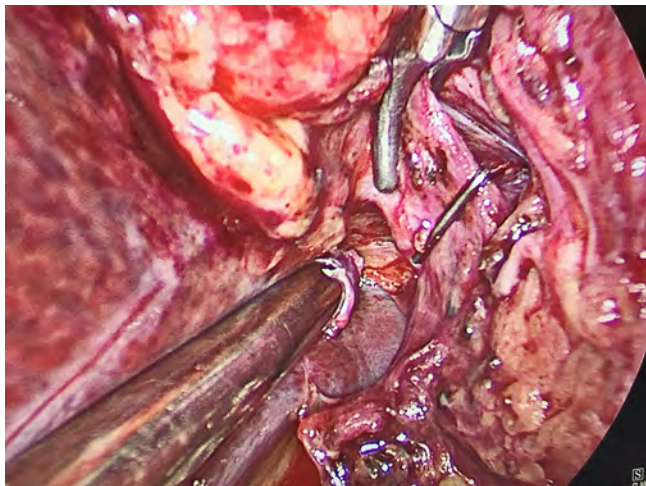


РИС. 1.
Лапароскопическое лигирование правой ветви воротной вены

FIG. 1.
Laparoscopic ligation of the right branch of the portal vein

На 3-и сутки пациентка была выписана из стационара на амбулаторный период в удовлетворительном состоянии.

Через 30 суток пациентка госпитализирована в стационар для обследования, решения вопроса о возможности проведения следующего этапа хирургического лечения. При поступлении клинически самочувствие удовлетворительное. Биохимические лабораторные показатели у пациентки при исследовании определялись в пределах диапазона нормальных значений. При КТ-волюметрии объём 1-го, 2-го и 3-го сегментов печени составил 360 см³. Таким образом прибавка в объёме составила 150 см³ (72 %). Показатель остаточной концентрации индоцианина зелёного на аппарате Limon на 15-й минуте составил 4,8 %. Проведя расчёты в соответствии с прогностической моделью с вышеизложенными показателями, мы получили значение вероятности равное 0,748306. Совокупность клинической картины, лабораторно-инструментальных тестов и данные расчёта статистической модели позволили нам запланировать резекционный этап хирургического лечения. Пациентке была выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, дополненная краевой резекцией 3-го сегмента печени (рис. 2). Интраоперационная кровопотеря составила 500 мл. Оперативное лечение закончено ушиванием послеоперационной раны наглухо с оставлением страховых дренажей (два – к зоне резекции, один – в малый таз) и дренажа холедоха, установленного через культю пузырного протока.

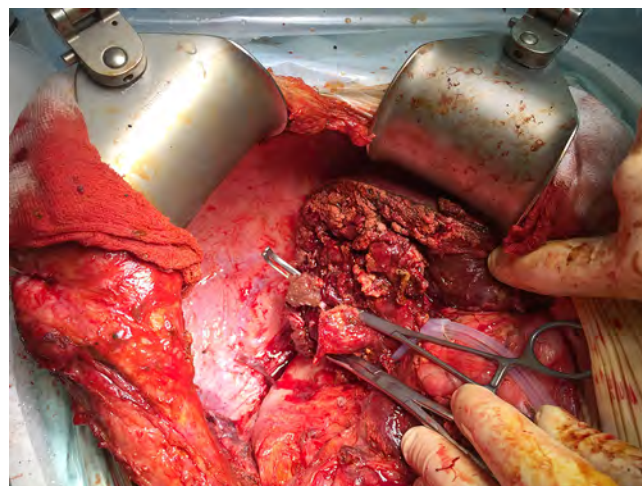


РИС. 2.
Интраоперационное фото (состояние после резекции)

FIG. 2.
Intraoperative photo (state after resection)

В послеоперационном периоде пациентка была переведена в реанимационное отделение для интенсивной терапии. Через 4 часа после операции была экстубирована, переведена на спонтанное дыхание с последующим переводом наутро в общее отделение. На 1-е сутки лабораторно в биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы 302 и 345 Ед./л соответственно. Также отмечена гипербилирубинемия до 37,2 мкмоль/л и умеренная гипокоагуляция (ПТИ – 71 %, АПТВ – 46 с, МНО – 1,4). Клинически значимого неврологического дефицита отмечено не было. На 5-е сутки на фоне консервативной терапии лабораторные показатели полностью нормализовались. Явления печёночной недостаточности в послеоперационном периоде по шкале ISGLS были расценены как Grade A. Дренажи поэтапно своевременно были удалены, раневой процесс без особенностей. Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после операции. Гистологическое заключение макропрепарата: «эхинококкоз печени». В послеоперационном периоде назначены курсы терапии альбендазолом по стандартной схеме. Пациентка находится под наблюдением более года после лечения. Состояние удовлетворительное. Рецидива заболевания не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай свидетельствует о необходимости направления пациентов с любыми объёмными образованиями печени в специализированный центр. Такой подход позволит избежать неверного методологического подхода к лечению объёмных образований различного генеза и повысить выявляемость патологии на более ранних стадиях. В неоднозначных клинических ситуациях морфологический анализ на основании гистологической верификации помогает спланировать корректную тактику лечения. Методика полу-

чения викарной гипертрофии с помощью лигирования портального кровотока лапароскопическим методом эффективна и малотравматична, а также является достойной альтернативой рентгенэндохирургической эмболизации при отсутствии технических условий к выполнению последней. Продемонстрирована возможность успешного применения комплекса современных диагностических тестов и комбинированного этапного подхода к хирургическому лечению осложнённого эхинококкоза печени с поражением обеих долей органа. Также такая стратегия лечения позволяет выполнять радикальные вмешательства с допустимым уровнем риска для пациента.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки. Проведённое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh U, Kumar S, Gour H, Singh N, Ramaraj M, Mittal V, et al. Complicated hydatid cyst and «air bubble» sign: A stepping-stone to correct diagnosis. *Am J Case Rep.* 2015; 18(16): 20-24. doi: 10.12659/AJCR.892621
2. Sulima M, Nahorski W, Gorycki T, Wołynec W, Wąż P, Felczak-Korzybska I, et al. Ultrasound images in hepatic alveolar echinococcosis and clinical stage of the disease. *Adv Med Sci.* 2019; 64(2): 324-330. doi: 10.1016/j.advms.2019.04.002
3. Lötsch F, Waneck F, Groger M, Auer H, Kaczirek K, Rausch I, et al. FDG-PET/MRI imaging for the management of alveolar echinococcosis: initial clinical experience at a reference centre in Austria. *Trop Med Int Health.* 2019; 24(6): 663-670. doi: 10.1111/tmi.13228
4. Koken D, Cagli B, Tuncel SA, Sengul E, Yilmaz E, Unlu ME. Efficacy of diffusion-weighted MRI in the differentiation of all liver hydatid cyst types. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016; 60(1): 59-65. doi: 10.1111/1754-9485.12417
5. Nikolic A, Rauchfuß F, Settmacher U. Major. Major liver resections in cystic echinococcosis of the liver. *Chirurg.* 2019; 90(2): 64. doi: 10.1007/s00104-019-0904-6
6. Yaghi M, Zorkot M, Kanso M, Faraj W. Robotic resection for hydatid disease of the liver. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(6): e241681. doi: 10.1136/bcr-2021-241681
7. Михайлова Л.А., Масленникова Н.А., Тихонова Е.П. Влияние альбендазола на процессы свободно-радикального окисления липидов у больных эхинококкозом печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2018; 81(12): 35-39. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-12-35-39
8. Кучин Ю.В. Одишелашвили Г.Д., Пахнов Д.В. Эффективность предоперационной подготовки альбендазолом у больных с гидатидным эхинококкозом печени. *Медицинский вестник Юга России.* 2017; S2: 400-401.
9. Zavoikin VD, Zelya OP, Tumolskaya NI. The importance of uninterrupted albendazole treatment in patients with unresect-

able alveolar echinococcosis undergoing liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2020; 22(4): e13291. doi: 10.1111/tid.13291

10. Camps Lasa J, Cugat Andorrà E, Herrero Fonollosa E, García Domingo MI, Sánchez Martínez R, Vargas Pierola H, et al. Single-port laparoscopic approach of the left liver: Initial experience. *Cir Esp.* 2014; 92(9): 589-594. doi: 10.1016/j.ciresp.2014.05.009

11. Kaniyev S, Baimakhanov Z, Doskhanov M, Kausova G, Baimakhanov B. Recent treatment results of liver echinococcosis by pair method (puncture, aspiration, injection, reaspiration). *Georgian Med News.* 2020; (308): 11-14.

12. Sokouti M, Sadeghi R, Pashazadeh S, Abadi SEH, Sokouti M, Ghojzadeh M, et al. A systematic review and meta-analysis on the treatment of liver hydatid cyst using meta-MUMS tool: Comparing PAIR and laparoscopic procedures. *Arch Med Sci.* 2019; 15(2): 284-308. doi: 10.5114/aoms.2018.73344

13. Nayman A, Guler I, Keskin S, Erdem TB, Borazan H, Kucukapan A, et al. A novel modified PAIR technique using a trocar catheter for percutaneous treatment of liver hydatid cysts: A six-year experience. *Diagn Interv Radiol.* 2016; 22(1): 47-51. doi: 10.5152/dir.2015.15011

14. Ахмедов С.М., Иброхимов Н.К., Сафаров Б.Дж., Расулов Н.А., Табаров З.В. Резекция эхинококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 2: 49-54.

15. Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: A report of three cases. *HPB (Oxford).* 2011; 13(2): 71-72.

16. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012; 255(3): 405-414. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5

17. Краснов А.О. *Современные критерии резектабельности у больных с объёмными образованиями печени:* автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2017.

REFERENCES

1. Singh U, Kumar S, Gour H, Singh N, Ramaraj M, Mittal V, et al. Complicated hydatid cyst and «air bubble» sign: A stepping-stone to correct diagnosis. *Am J Case Rep.* 2015; 18(16): 20-24. doi: 10.12659/AJCR.892621
2. Sulima M, Nahorski W, Gorycki T, Wołynec W, Wąż P, Felczak-Korzybska I, et al. Ultrasound images in hepatic alveolar echinococcosis and clinical stage of the disease. *Adv Med Sci.* 2019; 64(2): 324-330. doi: 10.1016/j.advms.2019.04.002
3. Lötsch F, Waneck F, Groger M, Auer H, Kaczirek K, Rausch I, et al. FDG-PET/MRI imaging for the management of alveolar echinococcosis: initial clinical experience at a reference centre in Austria. *Trop Med Int Health.* 2019; 24(6): 663-670. doi: 10.1111/tmi.13228
4. Koken D, Cagli B, Tuncel SA, Sengul E, Yilmaz E, Unlu ME. Efficacy of diffusion-weighted MRI in the differentiation of all liver hydatid cyst types. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016; 60(1): 59-65. doi: 10.1111/1754-9485.12417
5. Nikolic A, Rauchfuß F, Settmacher U. Major. Major liver resections in cystic echinococcosis of the liver. *Chirurg.* 2019; 90(2): 64. doi: 10.1007/s00104-019-0904-6
6. Yaghi M, Zorkot M, Kanso M, Faraj W. Robotic resection for hydatid disease of the liver. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(6): e241681. doi: 10.1136/bcr-2021-241681

7. Mikhailova LA, Maslennikova NA, Tikhonova EP. The influence of albendazole on the processes of free-radical lipid oxidation in patients with liver echinococcosis. *Experimental and clinical pharmacology*. 2018; 81(12): 35-39. (In Russ.). doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-12-35-39
8. Kuchin YuV, Odishelashvili GD, Pakhnov DV. The effectiveness of preoperative preparation with albendazole in patients with hydatid liver echinococcosis. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2017; S2: 400-401. (In Russ.).
9. Zavoikin VD, Zelya OP, Tumolskaya NI. The importance of uninterrupted albendazole treatment in patients with unresectable alveolar echinococcosis undergoing liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020; 22(4): e13291. doi: 10.1111/tid.13291
10. Camps Lasa J, Cugat Andorrà E, Herrero Fonollosa E, García Domingo MI, Sánchez Martínez R, Vargas Pierola H, et al. Single-port laparoscopic approach of the left liver: Initial experience. *Cir Esp*. 2014; 92(9): 589-594. doi: 10.1016/j.ciresp.2014.05.009
11. Kaniyev S, Baimakhanov Z, Doskhanov M, Kausova G, Baimakhanov B. Recent treatment results of liver echinococcosis by pair method (puncture, aspiration, injection, reaspiration). *Georgian Med News*. 2020; (308): 11-14.
12. Sokouti M, Sadeghi R, Pashazadeh S, Abadi SEH, Sokouti M, Ghojzadeh M, et al. A systematic review and meta-analysis on the treatment of liver hydatid cyst using meta-MUMS tool: Comparing PAIR and laparoscopic procedures. *Arch Med Sci*. 2019; 15(2): 284-308. doi: 10.5114/aoms.2018.73344
13. Nayman A, Guler I, Keskin S, Erdem TB, Borazan H, Kucukapan A, et al. A novel modified PAIR technique using a trocar catheter for percutaneous treatment of liver hydatid cysts: A six-year experience. *Diagn Interv Radiol*. 2016; 22(1): 47-51. doi: 10.5152/dir.2015.15011
14. Akhmedov SM, Ibrokhimov NK, Safarov BJ, Rasulov NA, Tabarov ZV. Resection of liver echinococcosis. *Annals of HPB Surgery*. 2014; 2: 49-54. (In Russ.).
15. Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: A report of three cases. *HPB (Oxford)*. 2011; 13(2): 71-72.
16. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012; 255(3): 405-414. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5
17. Krasnov AO. *Modern criteria for resectability in patients with volumetric liver formations*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Novosibirsk; 2017. (In Russ.).

Сведения об авторах

Краснов Аркадий Олегович – кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 2, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского», e-mail: aokrasnov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7617-6422>

Анищенко Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный специалист по хирургии, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», e-mail: avv1110@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Пачгин Игорь Вадимович – кандидат медицинских наук, главный врач, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского», e-mail: pachgin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2216-1545>

Краснов Константин Аркадьевич – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии и трансплантологической помощи, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского»; доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: krasnov8k@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9262-3656>

Пельц Владислав Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского»; доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vpelc_c1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8230-6676>

Краснов Олег Аркадьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий поликлиникой № 1, ГАУЗ «Клинический консультативный диагностический центр им. И.А. Колпинского», e-mail: xo1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5214-7771>

Павленко Владимир Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по научной деятельности, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского», e-mail: pavlenkovv@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9439-2049>

Information about the authors

Arkadiy O. Krasnov – Cand. Sc. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No. 2, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, e-mail: aokrasnov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7617-6422>

Vladimir V. Anishchenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, Faculty of Postgraduate Medical Education, Novosibirsk State Medical University; Chief Specialist in Surgery, Avicenna Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies, e-mail: avv1110@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Igor V. Pachgin – Cand. Sc. (Med.), Chief Physician, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, e-mail: pachgin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2216-1545>

Konstantin A. Krasnov – Cand. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery and Transplant Care, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky; Associate Professor at the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, e-mail: krasnov8k@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9262-3656>

Vladislav A. Pelz – Cand. Sc. (Med.), Head of the Surgical Department No. 2, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky; Associate Professor at the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, e-mail: vpelc_c1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8230-6676>

Oleg A. Krasnov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Faculty Surgery Department, Kemerovo State Medical University; Head of Polyclinic N 1, Clinical Consultative Diagnostic Center named after I.A. Kolpinsky, e-mail: xo1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5214-7771>

Vladimir V. Pavlenko – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University; Deputy Chief Physician for Scientific Activities, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, e-mail: pavlenkovv@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9439-2049>

СРАВНЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ УРЕТЕРОЛИТОТОМИИ И РЕТРОГРАДНОЙ ЛИТОТРИПСИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОНКРЕМЕНТОВ ПРОКСИМАЛЬНОЙ ЧАСТИ МОЧЕТОЧНИКА

Воробьёв В.А.¹,
Белобородов В.А.¹,
Ховалыг Т.В.¹,
Шевченко Ю.В.²,
Сафаров З.А.¹

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

Автор, ответственный за переписку:
Воробьёв Владимир Анатольевич,
e-mail: terdenecer@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Современный подход в хирургическом лечении конкрементов мочеточников предполагает использование эндоурологических процедур, таких как ретроградная уретероскопия слитотрипсией или чрескожная антеградная литотрипсия в проксимальном отделе мочеточника. Уретеролитотомия как метод лечения носит вспомогательный характер и применяется при невозможности эндоурологического вмешательства или при интраоперационных коллизиях при конверсии доступа. Однако существует ряд сравнительных исследований, посвящённых литотрипсии и литотомии.

Целью исследования был сравнительный анализ исходов лапароскопической литотомии и ретроградной литотрипсии при хирургическом лечении конкрементов проксимальной части мочеточников, а также поиск предикторов развития продлённой нетрудоспособности.

Материалы и методы. Проспективному рандомизированному мультицентровому исследованию подвергнуты 53 пациента с установленным диагнозом конкремента мочеточника, проходивших лечение в период 2018–2021 гг. в условиях урологических стационаров города Иркутска. Все пациенты были разделены на две группы сравнения: группа «Литотомия» (группа 1; n = 30) и группа «Литотрипсия» (группа 2; n = 23).

Результаты. Установлено, что уровень осложнений II–III класса по Clavien – Dindo оказался статистически сопоставим в обеих группах ($p > 0,05$). Однако в абсолютных и относительных величинах отмечено преобладание данного показателя при выполнении ретроградной уретеролитотрипсии. По данным жёстких конечных точек (повторная операция, наличие резидуальных конкрементов или миграция в процессе операции) успешно прооперированы 29 (96,6 %) пациентов группы 1 и 17 (73,4 %) пациентов группы 2 ($p = 0,514$).

Заключение. Лапароскопическая уретеролитотомия может быть предложена пациентам с крупными конкрементами проксимальной части мочеточника как альтернативный метод лечения с лучшим показателем свободы от резидуальных конкрементов, но в целом сходными общими результатами лечения и частотой развития осложнений, а также общими сроками нетрудоспособности.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уролитиаз, литотрипсия, лапароскопическая литотомия, ускоренное выздоровление

Статья получена: 31.01.2022

Статья принята: 07.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Воробьёв В.А., Белобородов В.А., Ховалыг Т.В., Шевченко Ю.В., Сафаров З.А. Сравнение лапароскопической уретеролитотомии и ретроградной литотрипсии при лечении конкрементов проксимальной части мочеточника. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 181–189. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.21

COMPARISON OF LAPAROSCOPIC URETEROLITHOTOMY AND RETROGRADE LITHOTRIPSY IN THE TREATMENT OF PROXIMAL URETERAL STONES

Vorobev V.A.¹,
Beloborodov V.A.¹,
Khovalyg T.V.¹,
Shevchenko Yu.V.²,
Safarov Z.A.¹

¹ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 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)

Corresponding author:
Vladimir A. Vorobev,
e-mail: terdenecer@gmail.com

ABSTRACT

The current approach in the surgical treatment of ureteral calculi involves the use of endourological procedures such as retrograde ureteroscopy with lithotripsy or percutaneous antegrade lithotripsy in the proximal ureter. Ureterolithotomy as a treatment method is of an auxiliary nature and is used when endourological intervention is impossible or in case of intraoperative collisions during access conversion. However, there are several comparative studies on lithotripsy and lithotomy.

The aim. Comparative analysis of the outcomes of laparoscopic lithotomy and retrograde lithotripsy in the surgical treatment of proximal ureteral calculi, as well as the search for predictors of prolonged disability.

Materials and methods. A prospective randomized multicenter study included 53 patients with an established diagnosis of ureterolithiasis who were treated in the period 2018–2021 in urological hospitals in Irkutsk. All patients were divided into two comparison groups: Lithotomy group (group 1; n = 30) and Lithotripsy group (group 2; n = 23).

Results. When analyzing the results of the study, it was found that the level of complications of class II–III according to Clavien – Dindo was statistically comparable in both groups ($p > 0.05$). However, in absolute and relative terms, the prevalence of this indicator was noted during retrograde ureterolithotripsy. According to hard endpoints (reoperation, presence of residual stones or migration during the operation), 29 (96.6%) patients of group 1 and 17 (73.4%) patients of group 2 ($p = 0.514$) were successfully operated on.

Conclusion. Laparoscopic ureterolithotomy may be offered to patients with large proximal ureteral stones as an alternative treatment option with better residual stone freedom but generally similar overall outcomes and complication rates.

Key words: urolithiasis, urolithiasis, lithotripsy, laparoscopic lithotomy, accelerated recovery

Received: 31.01.2022
Accepted: 07.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Vorobev V.A., Beloborodov V.A., Khovalyg T.V., Shevchenko Yu.V., Safarov Z.A. Comparison of laparoscopic ureterolithotomy and retrograde lithotripsy in the treatment of proximal ureteral stones. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 181-189. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.21

Современный подход в хирургическом лечении конкрементов проксимальной части мочеточников предполагает использование эндоурологических процедур, таких как ретроградная уретероскопия с литотрипсией или чрескожная антеградная литотрипсия. Уретеролитотомия как метод лечения носит вспомогательный характер и применяется при невозможности эндоурологического вмешательства или при интраоперационных коллизиях, требующих конверсии доступа. Однако существует ряд сравнительных исследований, посвящённых литотрипсии и литотомии, демонстрирующих недостатки эндоурологических методов.

В силу ряда причин удаления конкрементов проксимального мочеточника может быть затруднено анатомическими или техническими аспектами. Из-за особенностей полужёстких уретероскопов, таких как максимальная длина, внешний диаметр рабочей части, не всегда возможно безопасно выполнить уретероскопию до верхних отделов. Затрудняет выполнение процедуры собственный внутренний диаметр мочеточника, не позволяющий завести инструмент или кожу калибром 8–14 FR, наличие патологических или физиологических изгибов, высокий рост пациента или мужской пол, наличие патологических сужений или выраженный отёк тканей мочеточника, наличие крупной аденомы простаты и так далее [1, 2]. При локализации конкремента в дистальной части аналогичные проблемы менее значимы.

В связи с этим при удалении конкрементов проксимальной части помимо уретероскопии допускается проведение ударно-волновой литотрипсии, чрескожного пункционного доступа через паренхиму и собирательную систему почки и выполнение литотомии, открытой или лапароскопической. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДЛТ) в настоящее время применяется ограниченно, в связи с высоким уровнем осложнений. Особенно при наличии у пациента гипертонии и сахарного диабета [3]. Чрескожные пункционные доступы (ПНД) сопровождаются высоким риском значимой кровопотери и более длительным периодом реабилитации, в сравнении с уретероскопией [4]. Имеется ряд очень крупных работ, демонстрирующих большую безопасность и эффективность лапароскопической уретеролитотомии в сравнении с ПНД для конкрементов проксимальной части мочеточника > 10 мм [5]. Сравнение же ригидной и фиброуретероскопии с ударно-волновой литотрипсией демонстрирует сходные результаты для полужёсткой оптики и ДЛТ при превосходстве гибкой уретероскопии. Однако все указанные методы сопровождаются повышенным риском повторной операции для конкрементов > 10 мм [6].

Таким образом не существует золотого стандарта хирургического лечения конкрементов проксимальной части мочеточника. И практически отсутствуют работы по оценке продолжительности реабилитации после эндоурологических и лапароскопических операций.

Целью исследования был сравнительный анализ исходов лапароскопической литотомии и ретроградной литотрипсии при хирургическом лечении конкрементов проксимальной части мочеточников, а также поиск предикторов развития продлённой нетрудоспособности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание протокола исследования

Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Рандомизированное мультицентровое проспективное исследование выполнено на клинических базах ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России.

Исследование включает анализ результатов диагностики и хирургического лечения пациентов, которым были выполнены операции по поводу конкрементов проксимальной трети мочеточника за период с 2018 по 2021 г.

Хирургические вмешательства выполнены одним из двух сравниваемых методов: лапароскопическая уретеролитотомия и ретроградная уретеролитотрипсия.

Критерии включения:

- планируется операция по поводу конкремента проксимальной части мочеточника;
- заболевание соответствует критериям отбора для хирургического лечения EAU (конкремент проксимально части мочеточника любого размера и плотности) [7];
- показания к операции соответствуют критериям утверждённого протокола;
- операция планируется одним из утверждённых в исследовании способов;
- возраст ≥ 18 лет;
- пациент дал согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- отсутствие показаний;
- отказ пациента от участия;
- невозможность соблюдения протокола исследования.
- выполнено прстентирование;
- пациент оперирован ранее по поводу данного заболевания.

Критерии исключения:

- отказ пациента на любом из этапов исследования;
- отклонение от протокола исследования.

Набор пациентов в исследование осуществляли методом сплошной проспективной выборки до и после достижения искомого размера (определённого статистически на основании t-критерия и составившего 20 и 20 пациентов для групп сравнения) в пределах установленных сроков проведения исследования (2018–2021 гг.). Все пациенты были рандомизированы на две группы. У пациентов первой группы выполняли лапароскопическую уретеролитотомию, у пациентов второй группы – ретроградную уретеролитотрипсию полужёстким уретероскопом. За указанный период времени соответствовало критериям включения в исследование 98 пациентов, уретеролитотомия была выполнена у 50 пациентов. Из них 30 пациентов завершили исследование. Аналогично за указанный период литотрипсия конкрементов проксимальной части была выполнена у 48 пациентов, из которых 23 завершили исследование.

Отклонения от протокола

Из 98 пациентов, первично включённых в обе группы сравнения, 45 впоследствии были исключены из ис-

следования. Из группы исключённых из исследования пациентов 35 были по причине отклонения от протокола исследования, а 10 – по личным мотивам. Отклонения от протокола условно были разделены на первичные, вторичные и третичные (табл. 1).

Показатель вероятности выполнить протокол лечения, с учётом всех трёх групп отклонений, в данной выборке составил 68 и 60,4 % для клинических групп сравнения 1 и 2 соответственно ($p = 0,714$). Ввиду таких вынужденных отклонений от протокола исследования данные пациенты исключались из анализа по протоколу (per-protocol) как неудовлетворяющие критериям исследования.

Отказались от участия в исследовании на любом этапе 10 (10,2 %) пациентов, из них 4 (8 %) из группы 1 и 6 (12,5 %) – из группы 2. Полнота клинического наблюдения для пациентов группы 1 составила 60 %, для группы 2 – 47,9 %. Результаты анализа эффективности послеоперационного наблюдения продемонстрировали его сопоставимость в обеих группах ($p = 0,511$).

Таким образом, в окончательный клинический анализ включены 54 пациента (per-protocol), отвечающих всем критериям исследования. Из них были сформированы две группы пациентов. Группа пациентов лапароскопической уретеролитотомии ($n = 30$; группа 1; «Литотомия»), и группа пациентов ретроградной уретеролитотрипсии ($n = 23$; группа 2; «Литотрипсия»).

Конечные точки

Первичные конечные точки: свобода от резидуальных конкрементов в течение всего периода наблюдения (но > 3 месяцев); необходимость повторной операции, любая миграция конкремента интраоперационно.

Вторичные конечные точки: отсутствие рецидива почечной колики, урогематом, подтекания мочи, послеоперационных стриктур мочеточника.

Описание групп исследования

Предоперационный статус пациентов представлен в таблице 2. В таблице 3 по данным МСКТ-исследования представлена характеристика конкрементов, локализация и другие параметры у пациентов обеих групп.

**ТАБЛИЦА 1
ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРОТОКОЛА**

Отклонения	Характеристики	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 48)	p
	Выбран иной протокол лечения, n (%)	12 (24 %)	13 (27 %)	0,787
Без первичных отклонений от протокола, n		38	35	–
Вторичные отклонения	Интраоперационная смена тактики, n (%)	4 (8 %)	6 (12,5 %)	0,506
Без первичных и вторичных отклонений от протокола, n		34	29	–
Третичные отклонения	Изменение диагноза, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	–
Выполнимость протокола, n (%)		34 (68 %)	29 (60,4 %)	0,714

**TABLE 1
DEVIATIONS FROM THE STUDY PROTOCOL**

**ТАБЛИЦА 2
ПРЕОПЕРАЦИОННЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ**

Показатели	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 23)	p
Возраст, лет	56,7 ± 15,6	50,9 ± 16,4	0,192
Трудоустроен, n (%)	11 (36,6 %)	9 (39,1 %)	0,902
Мужской пол, n (%)	13 (43,3 %)	10 (43,4 %)	0,994
Давность заболевания, дни	6,2 ± 4,2	5,8 ± 3,3	0,683
Предшествующая лихорадка, n (%)	2 (6,6 %)	3 (13 %)	0,475
Лейкоцитоз, n (%)	8 (26,6 %)	5 (21,7 %)	0,747
Анемия, n (%)	10 (33,3 %)	5 (21,7 %)	0,484
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	16 (53,3 %)	9 (39,1 %)	0,535
Гипертоническая болезнь, n (%)	16 (53,3 %)	8 (34,7 %)	0,404
Сахарный диабет, n (%)	5 (16,6 %)	2 (8,6 %)	0,454
Хроническая сердечная недостаточность > II стадии, n (%)	8 (26,6 %)	2 (8,6 %)	0,165

**TABLE 2
PREOPERATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS**

ТАБЛИЦА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ
ПО МСКТ

Показатели	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 23)	p
Размер конкрементов, мм	12,4 ± 4,2	10,2 ± 3,9	0,098
Плотность, HU	965 ± 245	883 ± 231	0,472
Конкременты < 10 мм, n (%)	6 (20 %)	13 (56,5 %)	0,061
Левый мочеточник, n (%)	16 (53,3 %)	9 (39,1 %)	0,535
Более одного конкремента, n (%)	3 (10 %)	2 (8,6 %)	0,883

TABLE 3
THE RESULTS OF AN OBJECTIVE EXAMINATION
ACCORDING TO MSCT

Таким образом, установлена однородность групп сравнения ($p > 0,05$) по исходному соматическому и параметрическому статусу.

Методы и протоколы диагностики

По протоколу были использованы анамнестические (с целью установления давности заболевания, сопутствующих болезней и прочее), клинические, биохимические, ультразвуковые, томографические, рентгенологические, эндоскопические методы исследования.

Для уточнения патологических изменений, характеристик конкрементов, их локализации в мочевыделительной системе выполняли МСКТ-исследование.

Анализ данных

Статистический анализ исходных и конечных данных выполнен с помощью программ Statistica для Windows, версия 10.0 (Statsoft Inc., США) и Stata, версия 14.2 (StataCorp, США).

Выполнены стандартные статистические исследования для параметрических, непараметрических параметров. Для выявления предикторных переменных при бинарной переменной отклика использовали простую и множественную логистическую регрессию. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p \leq 0,05$, для множественной логистической регрессии как $p < 0,1$.

Протоколы лечения

По протоколу применяли два хирургических подхода – лапароскопическая уретеролитотомия (через 3 или 4 рабочих порта) для группы 1, и ретроградная уретероскопия с литотрипсией (баллистической или лазерной) для группы 2. Периоперационное ведение для пациентов обеих групп было сходным. Пациенту разрешено употребление жидкости и белково-углеводных смесей накануне операции. Очищение кишечника выполнялось. Выполнялась премедикация НПВС (кетопрофен) и диазепамом. Престентирование не выполнялось.

При выполнении лапароскопической уретеролитотомии применялся только биodeградируемый шовный материал и клипсы Hem-o-lok, использовалась только биполярная диатермокоагуляция и аппарат «Гармоник». Интубация желудка или кишечника не выполнялась. Страховой дренаж удалялся на следующие сутки после операции при отсутствии патологического отделяемого. Уретральный катетер также удалялся в первые

сутки после операции. Раневые дефекты ушивались косметическим швом и перевязывались клеем Dermabond. Послеоперационные перевязки после удаления дренажа не выполнялись. Пациентам выполнялось послеоперационное стентирование мочеточника только в ряде случаев, на усмотрение оперирующего хирурга. Уретеротомный доступ ушивался непрерывным однорядным швом и перевязывался биodeградируемым клеем.

При выполнении ретроградной уретеролитотрипсии осуществлялась постановка проводника для безопасного проведения уретероскопа по мочеточнику. Нефиксированные конкременты захватывались нитиноловыми корзинками перед дроблением. Осуществлялось позиционирование пациента с целью уменьшения вероятности обратной миграции конкремента. Уретероскопия осуществлялась с помощью ригидного уретероскопа Karl Storz, 9,5 Fr; литотрипсия – с помощью лазера FiberLaser U2, в режиме распыления и дробления не более 10–15 Вт. После операции мочеточник дренировался мочеточниковым катетером, мочевого пузыря – уретральным катетером, удаление которых осуществлялось не позднее суток от момента операции.

В послеоперационном периоде в первые сутки после операции выполнялось обезболивание НПВС (кетопрофен) и наркотическими анальгетиками при выраженном болевом синдроме, разрешалось употреблять жидкость через 6 часов, твердую пищу – через сутки после операции. Мобилизация пациента осуществлялась в первые сутки после операции. Инфузионная терапия выполнялась в течение первых суток, с интраоперационным контролем температуры раствора. Объем интраоперационной инфузионной терапии рассчитывался по балансу диуреза и расчетным потерям жидкости на аппарате ИВЛ. Антибактериальная профилактика выполнялась однократно, за 30 минут до операции. На третий день проводилась финальная оценка состояния пациента, выполнялись контрольные анализы крови, УЗИ органов брюшной полости. В случае удовлетворительного состояния пациент выписывался.

При проведении операций использовался комбинированный наркоз, в послеоперационном периоде осуществлялась профилактика тромбоэмболических осложнений (низкомолекулярные гепарины) и защита от стресс-язв (блокаторы протоновой помпы).

Ограничения исследования

Ограничения исследования: относительно малый размер выборки, период послеоперационного наблюдения три месяца, смешение различных хирургических техник в рамках применения протокола (лапароскопические и эндоурологические).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании жёстких конечных точек (повторная операция, наличие резидуальных конкрементов или миграция в процессе операции) успешно прооперированы 29 (96,6 %) пациентов группы 1 и 17 (73,4 %) пациентов группы 2 ($p = 0,514$).

В послеоперационном периоде случаев летальности, критического ухудшения соматического статуса, осложнений анестезиологического пособия не зафиксировано.

В таблице 4 представлен интраоперационный статус пациентов.

Были зафиксированы осложнения I–III группы по Clavien – Dindo. В таблице 5 представлен послеоперационный статус пациентов.

При анализе результатов исследования установлено, что уровень требующих коррекции осложнений по Clavien – Dindo оказался статистически сопоставим в обеих группах ($p > 0,05$). Однако в абсолютных и относительных величинах отмечено преобладание осложнений II и III класса при выполнении ретроградной уретеролитотрипсии.

Для определения предикторов успешности лечения и рисков продлённой нетрудоспособности проведён однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Отбор предикторных переменных осуществлялся по исходным параметрам, а также по параметрам контроля в послеоперационном периоде. Сведения о предикторных факторах представлены в табли-

**ТАБЛИЦА 4
ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**

Показатели	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 23)	p
Гематурия, n (%)	2 (6,6 %)	5 (21,7 %)	0,162
Ранение слизистой, n (%)	–	5 (21,7 %)	
Перфорация мочеточника, n (%)	0	2 (8,6 %)	0,114
Миграция конкремента в почку, n (%)	1 (3,3 %)	2 (8,6 %)	0,430
Конверсия доступа, n (%)	0 (0)	0 (0 %)	–
Продолжительность операции более 1 часа, n (%)	3 (10 %)	0 (0 %)	0,137

**TABLE 4
INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS**

**ТАБЛИЦА 5
ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА**

Показатели	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 23)	p
Общая нетрудоспособность > 15 дней, n (%)	10 (33,3 %)	5 (21,7 %)	0,484
Clavien – Dindo I, n (%)	2 (6,6 %)	5 (21,7 %)	0,162
Clavien – Dindo II, n (%)	3 (10 %)	7 (30,4 %)	0,122
Clavien – Dindo III, n (%)	1 (3,3 %)	4 (17,3 %)	0,116
Инфекция мочевых путей, n (%)	3 (10 %)	7 (30,4 %)	0,122
Раневая инфекция, n (%)	0 (0 %)	–	1
Несостоятельность раны, n (%)	0 (0 %)	0	1
Урогематома, n (%)	3 (10 %)	2 (8,6 %)	0,883
Стентирование, n (%)	3 (10 %)	6 (26 %)	0,195
Продлённое дренирование, n (%)	3 (10 %)	–	0,137
Повторная операция, n (%)	0 (0 %)	2 (4 %)	0,161
Свобода от резидуальных конкрементов, n (%)	29 (96,6 %)	18 (78,2 %)	0,604

**TABLE 5
COMPLICATIONS OF THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD**

ТАБЛИЦА 6
ЛОГИСТИЧЕСКИЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ

TABLE 6
LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS

Факторы	Признаки	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
		χ^2	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Успешность лечения. Многофакторная логит-регрессия: $\chi^2 = 7,82; p = 0,0498$	Давность заболевания	3,37	0,19 (-0,04; 0,44)	0,112		
	Возраст	1,01	-0,02 (-0,07; 0,24)	0,323		
	Рецидивирующая почечная колика	2,72	3,4 (-1,04; 8,02)	0,131		
	Лапароскопическая уретеролитотомия	3,62	1,54 (-0,16; 3,24)	0,077	-1,2 (-4,2; 1,68)	
	Уретеролитотрипсия	4,07	-1,6 (-3,3; 0,07)	0,061		
	Ранение слизистой интраоперационно	6,28	-2,5 (-4,5; -0,56)	0,012	-0,96 (-3,0; 1,14)	0,397
	Урогематома	2,14	-1,56 (-3,5; 0,41)	0,122	-0,81 (-3,5; 1,89)	
	Инфекция мочевых путей	5,04	-1,89 (-3,5; -0,26)	0,023		0,372
Нетрудоспособность > 15 дней Многофакторная логит-регрессия: $\chi^2 = 14,4; p = 0,0061$	Стентирование	5,94	-2,1 (-3,77; -0,43)	0,013		0,557
	Возраст > 70 лет	7,83	2,0 (0,55; 3,45)	0,007	1,55 (-0,2; 3,32)	0,085
	Исходный лейкоцитоз	8,42	0,30 (0,06; 0,55)	0,015	0,18 (-0,21; 0,57)	0,364
	Хроническая мочевиная инфекция	5,39	1,57 (0,23; 2,9)	0,021	0,72 (-1,72; 3,18)	0,561
	Стентирование	3,77	1,47 (-0,01; 2,96)	0,050	1,04 (-0,83; 2,92)	0,275

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

це 6. Достоверных предикторов развития осложнения II и III класса по Clavien – Dindo при проведении многофакторной регрессии не установлено.

При проведении простого (однофакторного) логистического регрессионного анализа среди 53 пациентов обеих групп сравнения не выявлено статистически достоверных исходных предикторов успешности лечения. Однако установлено негативное влияние интраоперационного ранения слизистой (относительный риск (ОР) – 2,5; 95% ДИ: 0,56–4,5; *p* = 0,012), обострения инфекции мочевых путей (ОР = 1,89; 95% ДИ: 0,26–3,5; *p* = 0,023) и необходимости стентирования мочеточника (ОР = 2,1; 95% ДИ: 0,43–3,77; *p* = 0,013). По результатам многофакторной логистической регрессии достоверных предикторов не установлено.

При проведении простого (однофакторного) логистического регрессионного анализа выявлены предикторы продлённой нетрудоспособности: возраст старше 70 лет (ОР = 2,0; 95% ДИ: 0,55–3,45; *p* = 0,007), исходный лейкоцитоз (ОР = 0,3; 95% ДИ: 0,06–0,55; *p* = 0,015), хроническая инфекция мочевых путей (ОР = 1,57; 95% ДИ: 0,23–2,9; *p* = 0,021) и необходимость стентирования мочеточника (ОР = 1,47; 95% ДИ: -0,01–2,96; *p* = 0,050). По результатам многофакторной логистической регрессии подтверждено (*p* < 0,1) прогностическое влияние возраста старше 70 лет (ОР = 1,55; 95% ДИ: -0,2–3,32; *p* = 0,085) как фактора продлённой нетрудоспособности. Значение чувствительности и специфичности (AUC – area under curve) для выполненного анализа соответствует хорошему (> 0,77) качеству модели и отражено в графике ROC-кривой на рисунке 1.

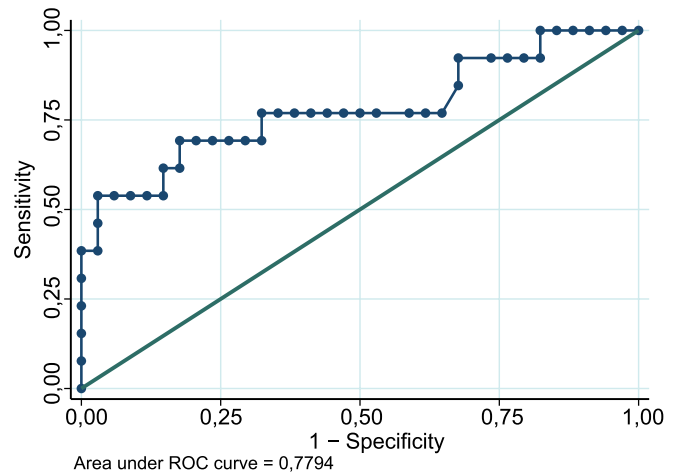


РИС. 1.

ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов продлённой нетрудоспособности

FIG. 1.

ROC-curve for multivariate logit regression of predictors of extended disability

Следует отметить, что оба лечебных подхода позволяют с одинаковой статистической достоверностью добиться излечения с сопоставимым риском развития осложнений I–III класса по Clavien – Dindo. В представленном исследовании случаев летальности зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнено сравнение полученных результатов с данными работ других авторов.

Существует ряд крупных сравнительных исследований и метаанализов данных, свидетельствующих о большей безопасности лапароскопической уретеролитотомии в сравнении с уретероскопией для конкрементов > 10 мм. Аналогичные исследования для камней < 10 мм носят ограниченный характер. В нашей работе выполнено сравнение исходов литотрипсии и литотомии для конкрементов проксимальной части мочеточника любых размеров. По результатам метаанализа данных результатов применения основных рекомендованных методов лечения по таким параметрам, как свобода от повторной операции и полное освобождение от конкрементов, получены следующие результаты (в смысловом восприятии от лучшего к худшему): литотомия > ПНЛ > уретероскопия > ударно-волновая литотрипсия. По тяжести осложнений (Clavien – Dindo \geq III, в смысловом восприятии от лучшего к худшему): литотомия > ударно-волновая литотрипсия > уретероскопия > PNU. [5]. Аналогичные результаты получены и в ряде других работ, где большинство авторов отмечают высочайший рейтинг свободы от камней после уретеролитотомии, равный или близкий 100 % [8–11]. Подобные выводы сделаны при сравнении нефролапаксии с лапароскопической пиелолитотомией [12]. По данным абсолютных и относительных значений, в нашем исследовании получены сходные результаты, однако, как следствие малого размера выборки, их статистическая значимость недостаточна для демонстрации различия ($p > 0,05$).

При этом вероятность развития послеоперационных стриктур мочеточника и потребность в последующих вспомогательных лечебных и диагностических мероприятиях после лапароскопической уретеролитотомии также оказалась ниже, чем при проведении уретеролитотрипсии. Однако продолжительность госпитализации (+1,24 дня) и время операции (+36 минут) для уретеролитотомии больше, чем при уретероскопии [8]. Также есть сведения о большем риске миграции малых конкрементов в процессе уретеролитотомии [13]. Вероятность подтекания мочи, кровотечения и необходимость длительного сохранения дренажа значимо не зависит от наличия мочеточникового стента после уретеролитотомии [14].

Несмотря на сказанное, результаты нашего исследования и ряд альтернативных работ демонстрируют сходные исходы лечения и риски развития осложнений для ригидной уретеролитотрипсии и лапароскопической уретеролитотомии, без значимого возрастания риска миграции конкремента, резидуальных конкрементов или повторной операции. Короткая кривая обучения литотрипсии, меньшее время операции и меньшие затраты приводят к очевидному выбору хирургической тактики в современных реалиях. При этом наиболее перспективным и эффективным методом лечения, превосходящим оба изученных в сравнительном исследовании, является гибкая ретроградная уретеролитотрипсия [15].

Таким образом, многочисленные ранние работы продемонстрировали разнообразные результаты по исходам лечения и выявленным предикторам развития послеоперационных осложнений, которые сложно использовать для формирования однозначных рекомендаций. Вероятно, разные исходы в большей мере зависят не от метода лечения, а от опыта специалиста и технического оснащения клиники.

Лапароскопическая уретеролитотомия может применяться как альтернативная лечебная тактика при достаточных навыках хирургической бригады, особенно при наличии крупного конкремента в проксимальной части мочеточника.

ВЫВОДЫ

Лапароскопическая уретеролитотомия может быть предложена пациентам с крупными конкрементами проксимальной части мочеточника как альтернативный метод лечения с лучшим показателем свободы от резидуальных конкрементов, но в целом сходными общими результатами лечения и частотой развития осложнений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Georgescu D, Muțescu R, Geavlete B, Geavlete P. Intraoperative complications after 8150 semirigid ureteroscopies for ureteral lithiasis: Risk analysis and management. *Chirurgia (Bucur)*. 2014; 109(3): 369-374.
2. Fulla J, Prasanchaimontri P, Rizk A, Loftus C, Remer EM, Monga M. Ureteral diameter as predictor of ureteral injury during ureteral access sheath placement. *J Urol*. 2021; 205(1): 159-164. doi: 10.1097/JU.0000000000001299
3. Fankhauser CD, Mohebbi N, Grogg J, Holenstein A, Zhong Q, Hermanns T, et al. Prevalence of hypertension and diabetes after exposure to extracorporeal shock-wave lithotripsy in patients with renal calculi: A retrospective non-randomized data analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018; 50(7): 1227-1233. doi: 10.1007/s11255-018-1857-2
4. Chen Y, Wen Y, Yu Q, Duan X, Wu W, Zeng G. Percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopic lithotripsy

in the treatment of upper urinary tract stones: A meta-analysis comparing clinical efficacy and safety. *BMC Urology*. 2020; 20(1): 109. doi: 10.1186/s12894-020-00677-4

5. Wang Y, Chang X, Li J, Han Z. Efficacy and safety of various surgical treatments for proximal ureteral stone ≥ 10 mm: A systematic review and network meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2020; 46(6): 902-926. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0550

6. Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Treatment of ureteral and renal stones: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Urol*. 2012; 188(1): 130-137. doi: 10.1016/j.juro.2012.02.2569

7. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol*. 2016; 69(3): 475-482. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041

8. Li J, Chang X, Wang Y, Han Z. Laparoscopic ureterolithotomy versus ureteroscopic laser lithotripsy for large proximal ureteral stones: A systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nefrol*. 2020; 72(1): 30-37. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03557-4

9. Abdel Raheem A, Alowidah I, Hagras A, Gameel T, Ghaith A, Elghiaty A, et al. Laparoscopic ureterolithotomy for large proximal ureteric stones: Surgical technique, outcomes and literature review. *Asian J Endosc Surg*. 2021; 14(2): 241-249. doi: 10.1111/ases.12861

10. Sharma G, Pareek T, Tyagi S, Kaundal P, Yadav AK, Thumala Y, et al. Comparison of efficacy and safety of various man-

agement options for large upper ureteric stones: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 11811. doi: 10.1038/s41598-021-91364-3

11. Kumar A, Vasudeva P, Nanda B, Kumar N, Jha SK, Singh H. A prospective randomized comparison between laparoscopic ureterolithotomy and semirigid ureteroscopy for upper ureteral stones > 2 cm: A single-center experience. *J Endourol*. 2015; 29(11): 1248-1252. doi: 10.1089/end.2013.0791

12. Mao T, Wei N, Yu J, Lu Y. Efficacy and safety of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of large renal stones: A meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021; 49(1): 300060520983136. doi: 10.1177/0300060520983136

13. Lai S, Jiao B, Diao T, Seery S, Hu M, Wang M, et al. Optimal management of large proximal ureteral stones (> 10 mm): A systematic review and meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2020; 80: 205-217. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.06.025

14. Soltani MH, Shemshaki H. Stented versus stentless laparoscopic ureterolithotomy: A systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017; 27(12): 1269-1274. doi: 10.1089/lap.2017.0183

15. Torricelli FCM, Monga M, Marchini GS, Srougi M, Nahas WC, Mazzucchi E. Semi-rigid ureteroscopic lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy for large upper ureteral stones: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Braz J Urol*. 2016; 42(4): 645-654. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0696

Сведения об авторах

Воробьев Владимир Анатольевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: terdenecer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Белобородов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Ховалыг Темирлан Вячеславович – аспирант кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: temirlan.khovalyg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2116-5261>

Шевченко Юлия Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой и клинической лабораторной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: shevchenkojv-kt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2827-0569>

Сафаров Зокирджон Абдусаломович – ординатор кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: zakir_4325563@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8813-1106>

Information about the authors

Vladimir A. Vorobev – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: terdenecer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Vladimir A. Beloborodov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Temirlan V. Khovalyg – Postgraduate at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: temirlan.khovalyg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2116-5261>

Yulia V. Shevchenko – Cand. Sc. (Med), Teaching Assistant at the Department of Radiation and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: shevchenkojv-kt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2827-0569>

Zokirjon A. Safarov – Intern at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: zakir_4325563@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8813-1106>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ИЗМЕНЕНИЯ СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У КРЫС, ПЕРЕНЁСШИХ ОБРАТИМУЮ ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ИШЕМИЮ

Сысоев Ю.И.^{1,2,3,4},
Приходько В.А.^{1,4},
Титович И.А.¹,
Карев В.Е.⁵,
Оковитый С.В.^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Минздрава России (197376,
г. Санкт-Петербург, ул. Профессора
Попова, 4, Россия)

² Институт трансляционной
биомедицины, ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный
университет» (199034, г. Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7-9, пом. 1050,
Россия)

³ ФГБУ «Институт физиологии

им. И.П. Павлова» РАН (199034,
г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6,
Россия)

⁴ ФГБУН «Институт мозга человека

им. Н.П. Бехтеревой» РАН (197376,
г. Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, 12А, Россия)

⁵ ФГБУ «Детский научно-клинический

центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического
агентства» (197022, г. Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, 9, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Вероника Александровна

Приходько,

e-mail: veronika.prihodko@

pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Церебральная ишемия, индуцируемая путём временной окклюзии среднетемпозговой артерии, является одной из наиболее популярных моделей ишемического инсульта для оценки нейропротекторной активности новых лекарственных средств. Возможность использования нейрофизиологических методов (электроэнцефалографии, электрокортикографии, регистрации вызванных потенциалов и др.) для оценки эффективности новых фармакотерапевтических методик с использованием вышеуказанной модели представляет большой интерес для биомедицинских исследований.

Цель исследования: выявление характерных изменений соматосенсорных вызванных потенциалов, возникающих у крыс при церебральной ишемии, вызванной окклюзией среднетемпозговой артерии.

Методы. Эксперименты были выполнены на 18 белых беспородных крысах-самцах, разделённых на три группы по 6 особей: 1) контроль (условно здоровые животные); 2) ИШ-30 (30-минутная окклюзия среднетемпозговой артерии); 3) ИШ-45 (45-минутная окклюзия). На 7-е сутки после операции проводили регистрацию ответов коры при токовой стимуляции n. ischiadicus поочередно с правой и левой стороны. Для пиков N1, P2, N2, P3 и N3 кривых ответов измеряли амплитуды и латентность, а также амплитуды и длительность межпиковых интервалов. Для оценки связи между длительностью ишемии и значениями оцениваемых показателей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, для оценки тесноты связи между признаками использовали шкалу Чеддока.

Результаты. У крыс, перенёсших церебральную ишемию, было показано снижение амплитуд отдельных пиков ипси- и контралатеральных соматосенсорных потенциалов, вызванных стимуляцией n. ischiadicus. Для ишемизированного полушария было характерно снижение амплитуды пиков P2 и N3, межпикового интервала P3–N3 ипсилатеральных ответов, амплитуды пика P3 и длительности межпикового интервала N2–P3 контралатеральных ответов.

Заключение. Полученные данные указывают на то, что метод регистрации и анализа соматосенсорных вызванных потенциалов может быть использован как инструмент оценки функционального состояния проводящих путей головного мозга у крыс, перенёсших церебральную ишемию.

Ключевые слова: ишемический инсульт, церебральная ишемия, электроэнцефалография, электрокортикография, соматосенсорные вызванные потенциалы, крысы

Для цитирования: Сысоев Ю.И., Приходько В.А., Титович И.А., Карев В.Е., Оковитый С.В. Изменения соматосенсорных вызванных потенциалов у крыс, перенёсших обратимую церебральную ишемию. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 190-200. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.22

Статья получена: 16.03.2022

Статья принята: 05.07.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

CHANGES IN SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS IN RATS FOLLOWING TRANSIENT CEREBRAL ISCHEMIA

Sysoev Yu.I.^{1, 2, 3, 4,}
 Prihodko V.A.^{1, 4,}
 Titovich I.A.^{1,}
 Karev V.E.^{5,}
 Okovityy S.V.^{1, 4}

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Professora Popova str. 4, Saint Petersburg 197376, Russian Federation)

² Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University (Universitetskaya embankment 7-9, unit 1050, Saint Petersburg 199034, Russian Federation)

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (Makarova embankment 6, Saint Petersburg 199034, Russian Federation)

⁴ N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Akademika Pavlova str. 12A, Saint Petersburg 197376, Russian Federation)

⁵ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency (Professora Popova str. 9, Saint Petersburg 197022, Russian Federation)

Corresponding author:
Veronika A. Prihodko,
 e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ABSTRACT

Background. Cerebral ischemia induced by transient middle cerebral artery occlusion is one of the most popular ischemic stroke models used to evaluate drug candidates with neuroprotective properties. The possibilities of combining this model with neurophysiological techniques (e.g., electroencephalography, electrocorticography, evoked potential registration, etc.) to assess the effectiveness of novel pharmacotherapeutic strategies appear to be of great interest to current biomedical research.

The aim. Identifying specific changes in somatosensory evoked potentials occurring after cerebral ischemia induced by middle cerebral artery occlusion in rats.

Materials and methods. A total number of 18 white outbred male rats were randomized into 3 groups by 6 animals in each: 1) control (presumably healthy animals); 2) ischemia-30 (30-minute middle cerebral artery occlusion); 3) ischemia-45 (45-minute occlusion). At post-surgery day 7, cortical responses to sequential electrical stimulation of left and right n. ischiadicus were registered. N1, P2, N2, P3, and N3 peak latencies and amplitudes, peak-to-peak interval durations and amplitudes were calculated. Spearman's rank correlation coefficients were used to assess the relationship between ischemia duration and evoked potential parameters, and the Chaddock scale was used to qualitatively evaluate the strength of correlations.

Results. The rats subjected to cerebral ischemia demonstrated a decrease in some of the peak amplitudes of the ipsi- and contralateral somatosensory potentials evoked by n. ischiadicus stimulation. In the injured hemisphere, decreased P2 and N3 peak and P3–N3 interval amplitudes were registered ipsilaterally, and decreased P3 peak amplitudes and N2–P3 interval durations were observed contralaterally.

Conclusions. The obtained data suggest that somatosensory evoked potential registration and analysis can be used to evaluate the functional state of central nerve tracts in rats subjected to cerebral ischemia.

Key words: ischemic stroke, brain ischemia, electroencephalography, electrocorticography, evoked potentials, somatosensory, rats

Received: 16.03.2022
 Accepted: 05.07.2022
 Published: 06.09.2022

For citation: Sysoev Yu.I., Prihodko V.A., Titovich I.A., Karev V.E., Okovityy S.V. Changes in somatosensory evoked potentials in rats following transient cerebral ischemia. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 190-200. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.22

ОБОСНОВАНИЕ

Регистрация и анализ соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) является широко используемым в клинической практике диагностическим методом для оценки ответов головного и спинного мозга на стимуляцию волокон периферической нервной системы. Этот вид диагностики позволяет судить о функциональном состоянии проводящих путей спинного мозга [1]; кроме того, он служит способом оценки церебральных нарушений соматосенсорной проводимости [2].

В нашей предыдущей работе [3] были выявлены характерные изменения ответов первичной и вторичной двигательной коры при стимуляции *n. ischiadicus*, *n. medianus* и *n. trigeminalis* у крыс с открытой проникающей черепно-мозговой травмой. Позже, в другом исследовании [4] было показано, что курсовое недельное введение агониста центральных α_2 -адренорецепторов мафедина таким животным приводит к модуляции генерируемых ответов, приближая значения латентностей поздних ипсилатеральных ответов к значениям здоровых животных. Таким образом, был сделан вывод, что регистрация и анализ ССВП у крыс с черепно-мозговой травмой может быть полезным инструментом для более детального изучения фармакодинамических особенностей действия средств с церебропротекторным действием.

В настоящее время публикуется большое число работ по изучению нейропротекторной активности новых лекарственных средств с использованием моделей ишемического инсульта у грызунов. Одной из наиболее популярных моделей для изучения нейропротекторной активности новых фармакологических агентов является временная окклюзия среднемозговой артерии (СМА) [5–7]. Традиционными подходами к оценке эффективности нейропротекторной фармакотерапии являются поведенческие и функциональные тесты [8, 9], а также биохимические [10] и гистологические [11] методы анализа. Адаптация электрофизиологических методов (электроэнцефалографии, электрокортикографии, регистрации вызванных потенциалов и др.) для таких исследований может расширить возможности изучения фармакодинамических особенностей новых нейропротекторных средств. Можно предположить, что сосудистые повреждения головного мозга у крыс будут так же, как и в случае черепно-мозговой травмы, сопровождаться изменениями ответов коры на соматосенсорную стимуляцию. В связи с вышесказанным, **целью данной работы** стало выявление характерных изменений ССВП, возникающих у крыс при церебральной ишемии, вызванной окклюзией СМА.

МЕТОДЫ

Исследование проводили в соответствии с принципами Базельской декларации, Приказом Минздрава РФ

от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и рекомендациями биоэтической комиссии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Эксперименты были выполнены на 18 белых беспородных крысах-самцах, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Перед началом исследований все животные прошли карантин в течение 14 суток. Крыс содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Непосредственно перед началом исследования животных рандомизировали методом случайных чисел на три группы по 6 особей: 1) контроль (условно здоровые животные); 2) ИШ-30 (животные, перенёвшие окклюзию СМА в течение 30 минут); 3) ИШ-45 (животные, перенёвшие окклюзию СМА в течение 45 минут).

Регистрирующие и референтный кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0,5 мм, заземляющий электрод – из проволоки диаметром 0,16 мм. Поверхность электродов изолировали с помощью термоусадочной трубки так, чтобы длина неизолированной регистрирующей части составляла ≈ 1 мм. Все электроды объединяли в гнездо на кабель BLS-8 1 \times 8 с шагом контактов 2,54 мм (Connfly Electronic Co. Ltd., КНР) [4].

Перед имплантацией электродов крыс наркотизировали хлоралгидратом (MilliporeSigma, США; 400 мг/кг, внутривенно). После удаления мышечно-фасциального слоя, надкостницы и коагуляции кровотока участков на поверхности черепа с помощью бормашины просверливали отверстия для установки электродов и фиксирующих винтов. Координаты расположения отверстий определяли с использованием стереотаксического атласа мозга крысы [12]. Электроды FP1 и FP2 располагали в области вторичной двигательной коры, иннервирующей передние конечности (AP = +2,0; ML = 1,5; DV = 1,0), электроды C3 и C4 – в области первичной двигательной коры, иннервирующей задние конечности (AP = -1,0; ML = 2,0; DV = 1,0). Референтный электрод устанавливали в каудальную часть носовой кости, заземляющий – подкожно в области шеи.

Далее животным контрольной группы в подготовленные отверстия имплантировали кортикографические электроды и фиксировали с помощью винтов; животным групп ИШ-30 и ИШ-45 имплантацию проводили после моделирования ишемического инсульта. Церебральную ишемию у крыс моделировали методом окклюзии СМА [13]. Перекрытие кровотока сохраняли в течение 30 и 45 минут (группы ИШ-30 и ИШ-45 соответственно), после чего окклюдер извлекали из сосуда, восстанавливая кровоснабжение в бассейне СМА. Во время операции температуру тела животных поддерживали на уровне $37 \pm 0,5$ °C с помощью подогреваемого коврика.

Дополнительную поверхностную фиксацию имплантов осуществляли с помощью стоматологической пластмассы Villacryl S (Zhermack SpA, Италия), после чего ушивали разрез и проводили антисептическую обработку операционного поля и швов [4].

Кортикографическое исследование проводили на 7-е сутки после операции с помощью 8-канального энцефалографа Нейрон-Спектр-1 (ООО «Нейрософт», Россия), предварительно наркотизируя животных хлоралгидратом (400 мг/кг внутривенно). Осуществляли электростимуляцию седалищного нерва *n. ischiadicus* поочередно с правой и левой стороны с помощью токового стимулятора Нейро-МВП (ООО «Нейрософт», Россия) (сила тока – 2 мА, прямоугольная волна, длительность стимула – 0,1 мс, частота – 1 Гц). Выбор параметров стимуляции, достаточных для вызова выраженных моторных ответов, был произведён на основании результатов предыдущих исследований [3, 4].

Регистрацию ответов коры при стимуляции седалищного нерва осуществляли в отведениях С3 и С4, соответствующих области первичной двигательной коры. Анализ кривых ССВП проводили с помощью программы Нейрон-Спектр-ДВП.NET 1.6.10.8 (ООО «Нейрософт», Россия). Длительность эпохи анализа составляла 350 мс, количество усреднений – 30. Для стимулируемых *n. ischiadicus* справа и слева измеряли амплитуды и латентность пиков N1, P2, N2, P3 и N3, а также амплитуды и длительность межпиковых интервалов [3].

После регистрации ССВП крыс эвтаназировали в атмосфере углекислого газа в боксе для эвтаназии (Bioscrape/Zoonlab GmbH, Германия). Головной мозг извлекали из черепной коробки и фиксировали 10%-м нейтральным формалином в течение 24 ч, затем рассекали в коронарной плоскости через области имплантации электродов. Срезы ткани мозга толщиной 0,2–0,3 см подвергали гистологической проводке, пропитыванию и заливке в парафин по общепринятой мето-

дике. Из парафиновых блоков при помощи ротационного микротомы HM340 (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали срезы ткани толщиной 4 мкм, размещали на предметных стёклах, окрашивали гематоксилином и эозином, после чего обезжизивали и заключали под покровные стекла. Гистологические препараты подвергали тотальному сканированию в режиме светлого поля с помощью автоматического цифрового сканирующего микроскопа Pannogamic MIDI (3DHISTECH Kft., Венгрия).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Prism 7.00 (GraphPad Software Inc., США). Для оценки связи между длительностью ишемии и значениями показателей ССВП рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В качестве переменных «X» нами были взяты условные степени тяжести ишемии «0» – отсутствие ишемии (контрольная группа), «1» – 30-минутная ишемия, «2» – 45-минутная ишемия. В качестве зависимых переменных «Y» – значения того или иного параметра ССВП. Для оценки тесноты связи между признаками использовали шкалу Чеддока, рассматривая значения коэффициента r менее 0,3 как слабую, значения в диапазоне 0,3–0,5 – умеренную, 0,5–0,7 – заметную, 0,7–0,9 – высокую, а значения от 0,9 – очень высокую степень тесноты связи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При электрической стимуляции *n. ischiadicus* у здоровых крыс кривые ССВП двигательной коры кон-

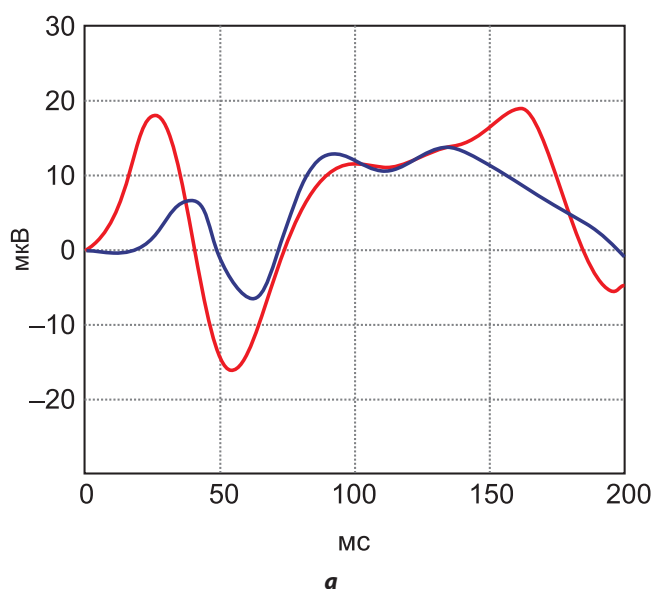


РИС. 1.
Примеры ответов первичной двигательной коры на электрическую стимуляцию правого (а) и левого (б) седалищных нервов. Красный цвет – ответы в области электрода С3 (левое полушарие); синий цвет – ответы в области электрода С4 (правое полушарие)

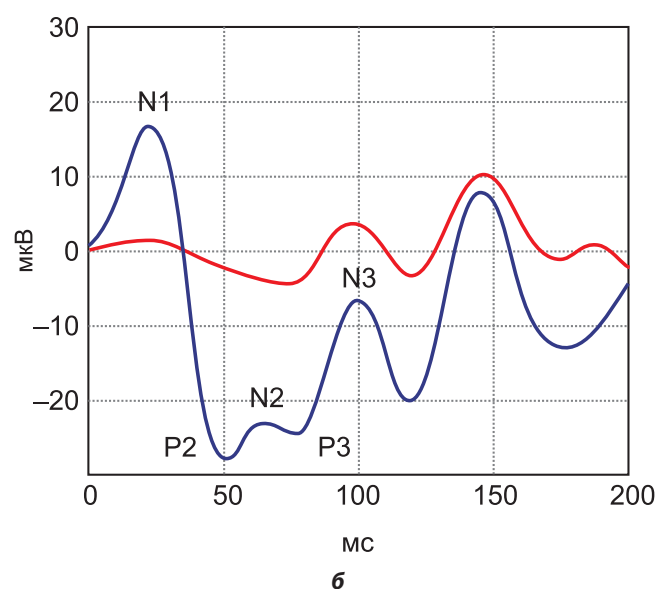


FIG. 1.
Examples of primary motor cortex responses evoked by electrical stimulation of the right (а) and (б) *n. ischiadicus*. Responses at C3 level (left hemisphere) are shown in red; responses at C4 level (right hemisphere), in blue

тралатерального полушария включали в себя пики N1 ($27,7 \pm 2,1$ мс; $96,8 \pm 28,1$ мкВ), P2 ($53,0 \pm 3,5$ мс; $143,5 \pm 18,5$ мкВ), N2 ($81,0 \pm 5,1$ мс; $90,1 \pm 24,1$ мкВ), P3 ($101,1 \pm 4,6$ мс; $54,7 \pm 18,6$ мкВ) и N3 ($129,0 \pm 3,4$ мс; $75,7 \pm 19,9$ мкВ).

Ипсилатеральные ответы имели аналогичные компоненты: N1 ($33,0 \pm 2,6$ мс; $63,3 \pm 16,4$ мкВ), P2 ($53,6 \pm 3,3$ мс; $91,8 \pm 12,8$ мкВ), N2 ($79,6 \pm 2,5$ мс; $85,8 \pm 22,4$ мкВ), P3 ($102,9 \pm 2,5$ мс; $84,8 \pm 24,1$ мкВ) и N3 ($130,4 \pm 3,5$ мс; $65,2 \pm 13,6$ мкВ). Как правило, ранние пики N1 и P2 ипсилатеральных ответов имели меньшую амплитуду по сравнению с контралатеральными, а поздние волны N2, P3 и N3 не отличались между полушариями (рис. 1).

Гистоморфологический анализ показал наличие у всех животных из группы ИШ-45 крупного очага ише-

мического повреждения головного мозга, широко захватывающего область соматосенсорной коры, распространяющегося в глубокие отделы подкорковых узлов основания вплоть до субвентрикулярных отделов (рис. 2в). Очаг повреждения у крыс, перенёсших 45-минутную ишемию, характеризовался обширными фокусами некроза мозговой ткани с явлениями текущей маляции и распространённой перифокальной гистиоцитарной (преимущественно за счёт множественных клеточных элементов микроглии) реакцией и распространённой инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами. Окружающее вещество мозга характеризовалось распространённым неравномерно выраженным периваскулярным и перицеллюлярным отёком и дистрофическими изменениями нервных клеток разной степени выражен-

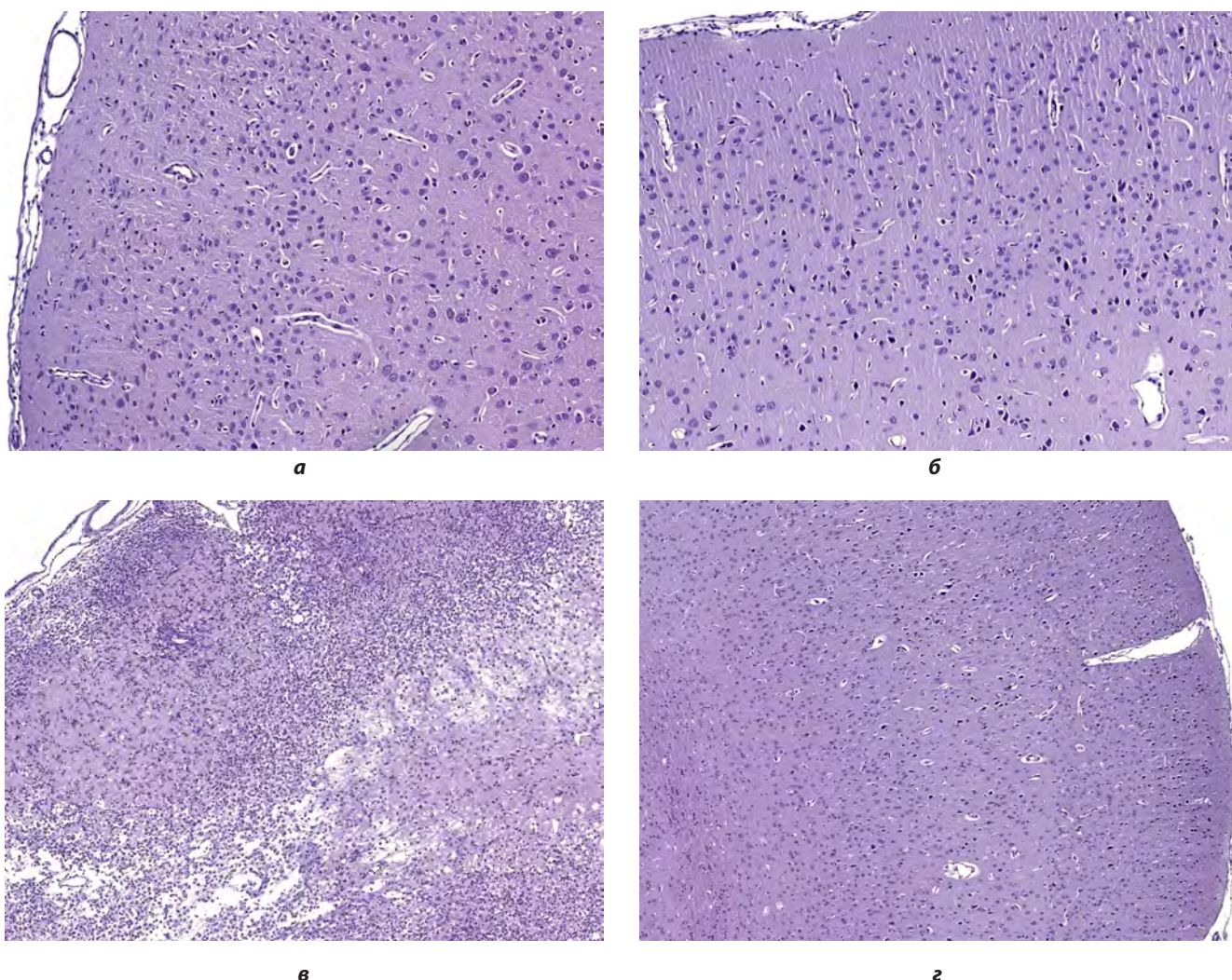


РИС. 2.
Гистологические изменения различных отделов головного мозга у экспериментальных животных: **а, б** – область моторной коры (**а** – правое полушарие; **б** – левое полушарие) у животного из группы ИШ-45; **в, г** – область соматосенсорной коры (**в** – правое полушарие; **г** – левое полушарие) у животного из группы ИШ-45. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$ (**а, б**), $\times 50$ (**в, г**)

FIG. 2.
Histomorphological changes in different structures of the brain observed in the experimental animals: **а, б** – motor cortex (**а** – right hemisphere; **б** – left hemisphere) in an ISch45 animal; **в, г** – somatosensory cortex (**в** – right hemisphere; **г** – left hemisphere) in an ISch45 animal. Hematoxylin and eosin stain, magnification $\times 100$ (**а, б**), $\times 50$ (**в, г**)

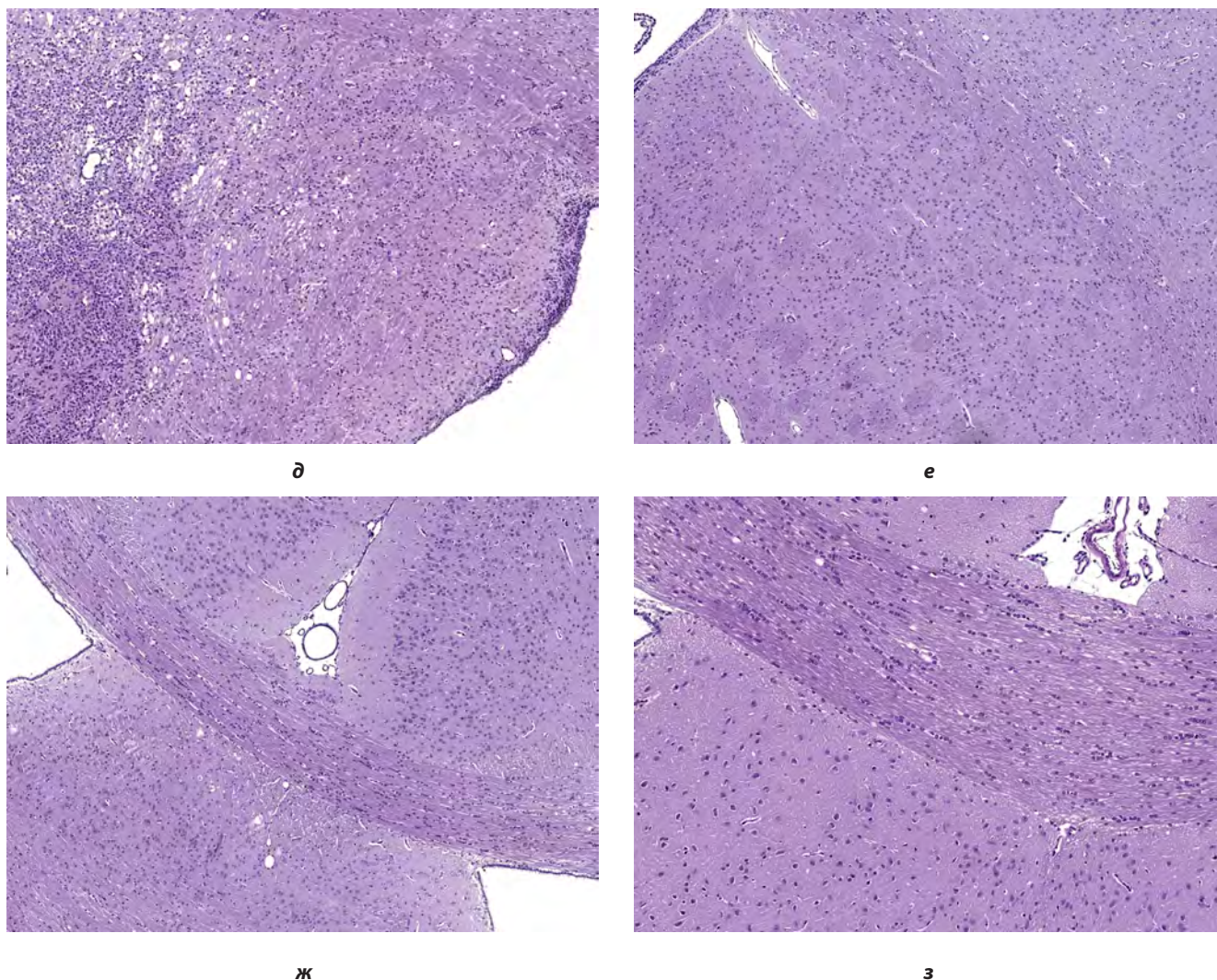


РИС. 2. (продолжение)

Гистологические изменения различных отделов головного мозга у экспериментальных животных: **д, е** – область стриатума (**д** – правое полушарие; **е** – левое полушарие) у животного из группы ИШ-45; **ж, з** – мозолистое тело (**ж** – у животного из группы ИШ-45; **з** – у животного из контрольной группы). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$ (**з**), $\times 50$ (**д, е, ж**)

FIG. 2. (continued)

Histomorphological changes in different structures of the brain observed in the experimental animals: **д, е** – striatum (**д** – right hemisphere; **е** – left hemisphere); **ж, з** – corpus callosum (**ж** – in an ISch45 animal; **з** – in a control animal). Hematoxylin and eosin stain, magnification $\times 100$ (**з**), $\times 50$ (**д, е, ж**)

ности. При этом область моторной коры (рис. 2а) и мозолистого тела (рис. 2ж) у подопытных животных оставалась интактной, а имеющиеся патологические изменения не отличались от изменений в контралатеральном полушарии у животных из опытных и контрольной групп, поскольку были обусловлены закономерными типовыми патологическими процессами, развивающимися в танатогенезе.

Церебральная ишемия, индуцированная 30- или 45-минутной окклюзией СМА, вызывала у крыс изменения ипси- и контралатеральных ССВП (табл. 1, 2). У таких животных снижались амплитуды пиков P2 и N3, а также межпикового интервала P3–N3 ипсилатеральных ответов ишемизированного полушария, возникающих при стимуляции правого *n. ischiadicus*. Также у крыс, перенёсших церебральную ишемию, была ниже ампли-

туда пика P3 и короче длительность межпикового интервала N2–P3 контралатеральных ответов при стимуляции левого *n. ischiadicus*. Дополнительно была отмечена положительная корреляция между длительностью окклюзии СМА и соотношением амплитуд пика P2 контралатеральных и ипсилатеральных ответов при стимуляции левого *n. ischiadicus* (табл. 2). Однако эта зависимость, скорее всего, является следствием снижения амплитуды данного пика ипсилатеральных ответов, о котором было сказано выше.

При сравнении частоты встречаемости пиков N1, P2, N2, P3 и N3 ССВП у контрольных и ишемизированных крыс не было выявлено статистически значимых различий между группами (табл. 3). Стоит отметить, что отдельные волны могли отсутствовать в том числе и у условно здоровых животных (табл. 3).

ТАБЛИЦА 1
ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ССВП
ЖИВОТНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУПП, ВЗЯТЫЕ
В ДАЛЬНЕЙШИЙ КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

TABLE 1
INDIVIDUAL VALUES OF THE SSEP PARAMETERS
OF THE EXPERIMENTAL ANIMALS, TAKEN FOR FURTHER
CORRELATION ANALYSIS

№ крысы	P2 ампл. С4 ПСН, мкВ	N3 ампл. С4 ПСН, мкВ	P3–N3 ампл. С4 ПСН, мкВ	P3 ампл. С4 ЛСН, мкВ	N2–P3 лат. С4 ПСН, мс	P2 ампл. С3/С4 ПСН
Контроль 1	86,15	24,13	–	–	–	2,20
Контроль 2	117,36	116,39	116,71	46,47	24	1,13
Контроль 3	173,66	34,55	35,14	60,19	29	0,79
Контроль 4	52,19	–	–	–	–	1,45
Контроль 5	71,1	158,64	159,67	150,82	34	0,64
Контроль 6	117,75	66,99	70,4	77,13	30	2,42
ИШ 30_1	7,02	11,29	11,29	7,35	45	7,02
ИШ 30_2	85,45	39,55	39,57	48,8	26	3,31
ИШ 30_3	49,88	75,45	75,52	2,87	17	1,91
ИШ 30_4	140,09	29,51	29,86	–	–	0,94
ИШ 30_5	27,14	–	–	–	–	5,58
ИШ 45_1	–	2,63	2,99	–	–	–
ИШ 45_2	15,06	60,5	60,68	5,93	18	5,27
ИШ 45_3	26,42	–	–	14,05	21	4,52
ИШ 45_4	80,39	14,25	14,25	15,66	16	4,95
ИШ 45_5	11,22	31,99	–	–	–	6,75
ИШ 45_6	47,62	10,26	–	–	–	3,28

Примечание. ампл. – амплитуда; лат. – латентность; ПСН – правый седалищный нерв; ЛСН – левый седалищный нерв.

ТАБЛИЦА 2
ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТА РАНГОВОЙ КОРРЕЛЯЦИИ
СПИРМЕНА (R) ПРИ ОЦЕНКЕ СВЯЗИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ
ИШЕМИИ СО ЗНАЧЕНИЯМИ ПАРАМЕТРОВ
СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

TABLE 2
SPEARMAN'S RANK CORRELATION COEFFICIENT VALUES
FOR THE RELATIONSHIP BETWEEN ISCHEMIA DURATION
AND SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIAL PARAMETERS

Параметры ССВП	Число пар признака	r	p	Теснота связи по шкале Чеддока
Амплитуда P2 (С4, ПСН)	16	–0,633	0,008	Заметная
Амплитуда N3 (С4, ПСН)	14	–0,566	0,035	Заметная
Амплитуда P3–N3 (С4, ПСН)	11	–0,621	0,041	Заметная
Амплитуда P3 (С4, ЛСН)	10	–0,706	0,022	Высокая
Латентность N2–P3 (С4, ЛСН)	10	–0,642	0,045	Заметная
Амплитуда P2 (С3/С4, ПСН)	16	0,684	0,030	Заметная

Примечание. ПСН – правый седалищный нерв; ЛСН – левый седалищный нерв.

ТАБЛИЦА 3
НАЛИЧИЕ ПИКОВ N1, P2, N2, P3 И N3 НА КРИВЫХ СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ N. ISCHIADICUS

TABLE 3
THE PRESENCE OF N1, P2, N2, P3, AND N3 PEAKS ON THE SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIAL CURVES FOLLOWING N. ISCHIADICUS STIMULATION

Отведения	N1			P2			N2			P3			N3		
	К	ИШ-30	ИШ-45	К	ИШ-30	ИШ-45	К	ИШ-30	ИШ-45	К	ИШ-30	ИШ-45	К	ИШ-30	ИШ-45
ПСН															
С3	3/6	4/5	5/6	6/6	5/5	6/6	5/6	5/5	2/6	3/6	4/5	1/6	4/6	4/5	6/6
С4	3/6	2/5	3/5	6/6	5/5	5/6	6/6	3/5	5/6	5/6	4/5	3/6	5/6	4/5	5/6
ЛСН															
С3	3/6	2/5	2/5	6/6	5/5	6/6	4/6	4/5	5/6	4/6	4/5	4/6	6/6	3/5	4/6
С4	4/6	5/5	6/6	6/6	5/5	6/6	6/6	4/5	6/6	4/6	3/5	3/6	6/6	1/5	3/6

Примечание. К – контроль; ПСН – правый седалищный нерв; ЛСН – левый седалищный нерв.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что церебральная ишемия, вызванная у крыс 30- и 45-минутной окклюзией СМА, сопровождается характерными изменениями амплитуд контра- и ипсилатеральных ответов, регистрируемых в области двигательной коры ишемизированного полушария.

Снижение амплитуд контралатеральных ответов является хорошо известной особенностью ССВП при органических поражениях головного мозга. Такие изменения были неоднократно описаны для черепно-мозговой травмы [14], болезни Паркинсона [15], хореи Гентингтона [16] и других патологий. Стоит отметить, что в данной работе у крыс, перенёсших церебральную ишемию, ранние коротколатентные ответы были без изменений, а статистически значимые корреляции длительности ишемии и уменьшения амплитуды были обнаружены только для позднего пика P3. Поскольку принято считать, что длиннолатентные пики ССВП связаны в большей степени с активностью нижележащих подкорковых структур [17], полученные результаты согласуются с данными гистоморфологического анализа: у животных, перенёсших ишемию, в области моторной коры, в отличие, например, от стриатума, не было выявлено каких-либо патологических изменений.

Отдельного внимания заслуживают обнаруженные в настоящем исследовании изменения ипсилатеральных ответов. Несмотря на то, что они редко привлекают внимание исследователей и в целом не всегда выявляются при регистрации ССВП, они были продемонстрированы в рамках наших предыдущих экспериментов [4], а также другими авторами [18, 19]. На сегодняшний день их природа остаётся неизученной. Предположительно, они могут возникать вследствие: 1) вовлечения мозолистого тела, передающего нервный импульс на противоположное полушарие; 2) наличия прямых восходящих путей

от места стимуляции до ипсилатеральной коры; 3) «бифуркации» импульса в оба полушария от таламуса [20]. Продемонстрированное снижение амплитуд ипсилатеральных ответов в области ишемизированного полушария могут быть связаны с нарушениями работы вышеуказанных механизмов. Например, при анализе гистоморфологической картины очага повреждения у животных, перенёсших 45-минутную ишемию, область поражения затрагивала в том числе и мозолистое тело. Также несмотря на то, что таламус не кровоснабжается из бассейна СМА, у грызунов её перекрытие приводит к повреждениям в том числе и в таламической области. Этот феномен – так называемая транснейронная дегенерация – возникает в течение нескольких дней или нескольких недель из-за разрыва синаптических контактов ишемизированной и неишемизированной областей [21, 22].

Несмотря на то, что у животных, перенёсших 30- и 45-минутную ишемию, практически не было изменений латентности компонентов ССВП (за исключением длительности межпикового интервала N2–P3), утверждение об изменении только амплитудной составляющей ССВП после перенесённого инсульта не является справедливым. В качестве аргумента можно привести ранее опубликованную работу, в которых авторы отмечают увеличение латентности пика N20 [23] у пациентов, перенёсших ишемический инсульт. Кроме того, сосудистые повреждения головного мозга неизбежно сопровождаются процессом демиелинизации [24], что также будет приводить к снижению проводимости и увеличению латентностей рефлекторных ответов [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе было продемонстрировано, что метод регистрации и анализа ССВП позволяет выявлять характерные функциональные изменения про-

водящих систем головного мозга у крыс, перенёвших ишемический инсульт. Следовательно, можно также предположить, что он будет пригоден для оценки фармакологического воздействия на течение патологических процессов при церебральной ишемии у крыс. Безусловно, данное исследование носило пилотный и поисковый характер, и дальнейшие эксперименты с использованием большего количества животных и большего числа временных интервалов могут позволить выявить изменения, в том числе, и латентностей, компонентов ССВП.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках проекта № 93022798 ФГБОУ ВО СПбГУ и поддержана грантом Российского научного фонда (РНФ) 22-15-00092. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26.07.2021 при финансовой поддержке Минобрнауки России.

ЛИТЕРАТУРА

- Muzyka IM, Estephan B. Somatosensory evoked potentials. *Handb Clin Neurol*. 2019; 160: 523-540. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00035-7
- Алифилова В.М., Толмачев И.В., Королева Е.С., Кучерова К.С. Соматосенсорные вызванные потенциалы в оценке эффективности моторной реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(3): 77-81. doi: 10.25692/ACEN.2020.3.10
- Сысоев Ю.И., Крошкина К.А., Оковитый С.В. Особенности соматосенсорных вызванных потенциалов у крыс после черепно-мозговой травмы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019; 105(6): 749-760. doi: 10.1134/S0869813919060074
- Sysoev YI, Prikhodko VA, Chernyakov RT, Idiyatullin RD, Musienko PE, Okovityi SV. Effects of alpha-2 adrenergic agonist mafedine on brain electrical activity in rats after traumatic brain injury. *Brain Sci*. 2021; 11(8): 981. doi: 10.3390/brainsci11080981
- Lopez MS, Vemuganti R. Modeling transient focal ischemic stroke in rodents by intraluminal filament method of middle cerebral artery occlusion. *Methods Mol Biol*. 2018; 1717: 101-113. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_9
- Hu Q, Liu L, Zhou L, Lu H, Wang J, Chen X, et al. Effect of fluoxetine on HIF-1 α -Netrin/VEGF cascade, angiogenesis and neuroprotection in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion. *Exp Neurol*. 2020; 329: 113312. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113312
- Miao Y, Wang R, Wu H, Yang S, Qiu Y. CPCGI confers neuroprotection by enhancing blood circulation and neurological function in cerebral ischemia/reperfusion rats. *Mol Med Rep*. 2019; 20(3): 2365-2372. doi: 10.3892/mmr.2019.10472
- Liu X, Liu J, Zhao S, Zhang H, Cai W, Cai M, et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and long-term recovery after cerebral ischemia. *Stroke*. 2016; 47(2): 498-504. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012079
- Wu G, McBride DW, Zhang JH. Axl activation attenuates neuroinflammation by inhibiting the TLR/TRAFF/NF- κ B pathway after MCAO in rats. *Neurobiol Dis*. 2018; 110: 59-67. doi: 10.1016/j.nbd.2017.11.009
- Colli BO, Tirapelli DP, Carlotti CG Jr, Lopes Lda S, Tirapelli LF. Biochemical evaluation of focal non-reperfusion cerebral ischemia by middle cerebral artery occlusion in rats. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(3B): 725-730. doi: 10.1590/s0004-282x2008000500023
- Cui D, Jia S, Yu J, Li D, Li T, Liu Y, et al. Alleviation of cerebral infarction of rats with middle cerebral artery occlusion by inhibition of aquaporin 4 in the supraoptic nucleus. *ASN Neuro*. 2020; 12: 1759091420960550. doi: 10.1177/1759091420960550
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7th ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2013.
- Calloni RL, Winkler BC, Ricci G, Poletto MG, Homero WM, Serafini EP, et al. Transient middle cerebral artery occlusion in rats as an experimental model of brain ischemia. *Acta Cir Bras*. 2010; 25(5): 428-433. doi: 10.1590/s0102-86502010000500008
- Mazzini L, Pisano F, Zaccala M, Miscio G, Gareri F, Galante M. Somatosensory and motor evoked potentials at different stages of recovery from severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999; 80(1): 33-39. doi: 10.1016/s0003-9993(99)90304-0
- Garkavenko VV, Voloshin MY, Limanskaya LI, Podol'skii MS, Karaban'IN. Parkinson's disease and aging: Changes of somatosensory evoked potentials in humans. *Neurophysiology*. 1994; 26(2): 114-118. doi: 10.1007/BF01053088
- Bollen EL, Arts RJ, Roos RA, van der Velde EA, Buruma OJ. Somatosensory evoked potentials in Huntington's chorea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985; 62(4): 235-240. doi: 10.1016/0168-5597(85)90001-2
- Trenado C, Elben S, Friggemann L, Gruhn S, Groiss SJ, Vesper J, et al. Long-latency somatosensory evoked potentials of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0168151. doi: 10.1371/journal.pone.0168151
- Noachtar S, Lüders HO, Dinner DS, Klem G. Ipsilateral median somatosensory evoked potentials recorded from human somatosensory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997; 104(3): 189-198. doi: 10.1016/s0168-5597(97)00013-0
- Schrafl-Altermatt M, Dietz V. Task-specific role of ipsilateral pathways: Somatosensory evoked potentials during cooperative hand movements. *Neuroreport*. 2014; 25(18): 1429-1432. doi: 10.1097/WNR.0000000000000285
- Nihashi T, Naganawa S, Sato C, Kawai H, Nakamura T, Fukatsu H, et al. Contralateral and ipsilateral responses in primary somatosensory cortex following electrical median nerve stimulation – an fMRI study. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116(4): 842-848. doi: 10.1016/j.clinph.2004.10.011
- Fujie W, Kirino T, Tomukai N, Iwasawa T, Tamura A. Progressive shrinkage of the thalamus following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*. 1990; 21(10): 1485-1488. doi: 10.1161/01.str.21.10.1485
- Chang SJ, Cherng JH, Wang DH, Yu SP, Liou NH, Hsu ML. Transneuronal degeneration of thalamic nuclei following middle cerebral artery occlusion in rats. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 3819052. doi: 10.1155/2016/3819052

23. Al-Rawi MA, Hamdan FB, Abdul-Muttalib AK. Somatosensory evoked potentials as a predictor for functional recovery of the upper limb in patients with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18(4): 262-268. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.002

24. Shi H, Hu X, Leak RK, Shi Y, An C, Suenaga J, et al. Demyelination as a rational therapeutic target for ischemic or traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2015; 272: 17-25. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.03.017

25. Cameron MH, Horak FB, Herndon RR, Bourdette D. Imbalance in multiple sclerosis: A result of slowed spinal somatosensory conduction. *Somatosens Mot Res.* 2008; 25(2): 113-122. doi: 10.1080/08990220802131127

REFERENCES

1. Muzyka IM, Estephan B. Somatosensory evoked potentials. *Handb Clin Neurol.* 2019; 160: 523-540. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00035-7

2. Alifirova VM, Tolmachev IV, Koroleva ES, Kucherova KS. Somatosensory evoked potentials in the evaluation of motor rehabilitation efficacy in patients with ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020; 14(3): 77-81. (In Russ.). doi: 10.25692/ACEN.2020.3.10

3. Sysoev Yul, Kroshkina KA, Okovityi SV. Characteristic of somatosensory evoked potentials in rats after traumatic brain injury. *Russian Journal of Physiology.* 2019; 105(6): 749-760. (In Russ.). doi: 10.1134/S0869813919060074

4. Sysoev YI, Prikhodko VA, Chernyakov RT, Idiyatullin RD, Musienko PE, Okovityi SV. Effects of alpha-2 adrenergic agonist mafenidine on brain electrical activity in rats after traumatic brain injury. *Brain Sci.* 2021; 11(8): 981. doi: 10.3390/brainsci11080981

5. Lopez MS, Vemuganti R. Modeling transient focal ischemic stroke in rodents by intraluminal filament method of middle cerebral artery occlusion. *Methods Mol Biol.* 2018; 1717: 101-113. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_9

6. Hu Q, Liu L, Zhou L, Lu H, Wang J, Chen X, et al. Effect of fluoxetine on HIF-1 α -Netrin/VEGF cascade, angiogenesis and neuroprotection in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion. *Exp Neurol.* 2020; 329: 113312. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113312

7. Miao Y, Wang R, Wu H, Yang S, Qiu Y. CPCGI confers neuroprotection by enhancing blood circulation and neurological function in cerebral ischemia/reperfusion rats. *Mol Med Rep.* 2019; 20(3): 2365-2372. doi: 10.3892/mmr.2019.10472

8. Liu X, Liu J, Zhao S, Zhang H, Cai W, Cai M, et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and long-term recovery after cerebral ischemia. *Stroke.* 2016; 47(2): 498-504. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012079

9. Wu G, McBride DW, Zhang JH. Axl activation attenuates neuroinflammation by inhibiting the TLR/TRAF/NF- κ B pathway after MCAO in rats. *Neurobiol Dis.* 2018; 110: 59-67. doi: 10.1016/j.nbd.2017.11.009

10. Colli BO, Tirapelli DP, Carlotti CG Jr, Lopes Lda S, Tirapelli LF. Biochemical evaluation of focal non-reperfusion cerebral ischemia by middle cerebral artery occlusion in rats. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008; 66(3B): 725-730. doi: 10.1590/s0004-282x2008000500023

11. Cui D, Jia S, Yu J, Li D, Li T, Liu Y, et al. Alleviation of cerebral infarction of rats with middle cerebral artery occlusion by inhibition of aquaporin 4 in the supraoptic nucleus. *ASN Neuro.* 2020; 12: 1759091420960550. doi: 10.1177/1759091420960550

12. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* 7th ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2013.

13. Calloni RL, Winkler BC, Ricci G, Poletto MG, Homero WM, Serafini EP, et al. Transient middle cerebral artery occlusion in rats as an experimental model of brain ischemia. *Acta Cir Bras.* 2010; 25(5): 428-433. doi: 10.1590/s0102-86502010000500008

14. Mazzini L, Pisano F, Zaccala M, Miscio G, Gareri F, Galante M. Somatosensory and motor evoked potentials at different stages of recovery from severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80(1): 33-39. doi: 10.1016/s0003-9993(99)90304-0

15. Garkavenko VV, Voloshin MY, Limanskaya LI, Podol'skii MS, Karaban'IN. Parkinson's disease and aging: Changes of somatosensory evoked potentials in humans. *Neurophysiology.* 1994; 26(2): 114-118. doi: 10.1007/BF01053088

16. Bollen EL, Arts RJ, Roos RA, van der Velde EA, Buruma OJ. Somatosensory evoked potentials in Huntington's chorea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985; 62(4): 235-240. doi: 10.1016/0168-5597(85)90001-2

17. Trenado C, Elben S, Friggemann L, Gruhn S, Groiss SJ, Vesper J, et al. Long-latency somatosensory evoked potentials of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0168151. doi: 10.1371/journal.pone.0168151

18. Noachtar S, Lüders HO, Dinner DS, Klem G. Ipsilateral median somatosensory evoked potentials recorded from human somatosensory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997; 104(3): 189-198. doi: 10.1016/s0168-5597(97)00013-0

19. Schrafl-Altermatt M, Dietz V. Task-specific role of ipsilateral pathways: Somatosensory evoked potentials during cooperative hand movements. *Neuroreport.* 2014; 25(18): 1429-1432. doi: 10.1097/WNR.0000000000000285

20. Nihashi T, Naganawa S, Sato C, Kawai H, Nakamura T, Fukatsu H, et al. Contralateral and ipsilateral responses in primary somatosensory cortex following electrical median nerve stimulation – an fMRI study. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116(4): 842-848. doi: 10.1016/j.clinph.2004.10.011

21. Fujie W, Kirino T, Tomukai N, Iwasawa T, Tamura A. Progressive shrinkage of the thalamus following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke.* 1990; 21(10): 1485-1488. doi: 10.1161/01.str.21.10.1485

22. Chang SJ, Cherg JH, Wang DH, Yu SP, Liou NH, Hsu ML. Transneuronal degeneration of thalamic nuclei following middle cerebral artery occlusion in rats. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 3819052. doi: 10.1155/2016/3819052

23. Al-Rawi MA, Hamdan FB, Abdul-Muttalib AK. Somatosensory evoked potentials as a predictor for functional recovery of the upper limb in patients with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18(4): 262-268. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.002

24. Shi H, Hu X, Leak RK, Shi Y, An C, Suenaga J, et al. Demyelination as a rational therapeutic target for ischemic or traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2015; 272: 17-25. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.03.017

25. Cameron MH, Horak FB, Herndon RR, Bourdette D. Imbalance in multiple sclerosis: A result of slowed spinal somatosensory conduction. *Somatosens Mot Res.* 2008; 25(2): 113-122. doi: 10.1080/08990220802131127

Сведения об авторах

Сусоев Юрий Игоревич – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории нейротезов, Институт трансляционной биомедицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; старший научный сотрудник лаборатории нейромодуляции двигательных и висцеральных функций, ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; научный сотрудник лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН, e-mail: susoyev92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4199-5318>

Приходько Вероника Александровна – аспирант, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН, e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Титович Ирина Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, e-mail: irina.titovich@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>

Карев Вадим Евгеньевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», e-mail: vadimkarev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Сергей Владимирович Оковитый – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; заведующий лабораторией направленной внутримозговой доставки препаратов, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Information about the authors

Yuriy I. Susoyev – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; Research Officer at the Laboratory of Neuroprosthetics, Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University; Senior Research Officer at the Laboratory of Neuromodulation of Motor and Visceral Functions, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences; Research Officer at the Laboratory of Targeted Intra-Brain Drug Delivery, N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, e-mail: susoyev92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4199-5318>

Veronika A. Prihodko – Postgraduate, Teaching Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; Junior Research Officer at the Laboratory of Targeted Intra-Brain Drug Delivery, N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences; e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com, <http://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Irina A. Titovich – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, e-mail: irina.titovich@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>

Vadim E. Karev – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: vadimkarev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Sergey V. Okovityy – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; Head of the Laboratory of Targeted Intra-Brain Drug Delivery, N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМОЙ МАТРИЦЫ ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Попков А.В.¹,
Горбач Е.Н.¹,
Кононович Н.А.¹,
Твердохлебов С.И.²,
Большасов Е.Н.²,
Попков Д.А.¹,
Горбач Е.С.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6, Россия)

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (634050, г. Томск, просп. Ленина, 30, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Елена Николаевна Горбач,
e-mail: gorbach.e@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. При замещении дефектов костной ткани остаются нерешёнными вопросы, связанные с осложнениями, травматичностью и длительностью лечения. Применение эластичных имплантатов из биоактивных биоразлагаемых материалов, принимающих любую форму дефекта, могли бы закрыть многие из них.

Цель исследования. Изучить особенности репаративной регенерации при заполнении костных дефектов эластичным деградируемым имплантатом из поликапролактона (PCL) без и с добавлением в его состав гидроксиапатита (НА).

Материалы и методы. Взрослым беспородным собакам ($n = 10$) в верхней трети диафиза большеберцовой кости моделировали несквозное цилиндрическое отверстие диаметром 4 мм и глубиной 10 мм. В двух экспериментальных группах дефект заполняли эластичным деградируемым имплантатом из поликапролактона: в группе 1 ($n = 5$) – без добавления в его состав НА, в группе 2 – с добавлением НА ($n = 5$). Исследования выполняли с использованием рентгенологического и гистологического методов.

Результаты. Через 28 суток во всех экспериментальных наблюдениях имплантат биодеградировал и замещался костной тканью. Доля костного компонента в области дефекта в проекции компактной пластинки и в проекции костномозгового канала в группе 2 была статистически значимо больше, чем в группе 1. Содержание Са в костной ткани в периостальной, эндостальной, интермедиарной областях регенерата и в компактной пластинке костных отломков было статистически значимо выше в группе 2. Численная плотность микрососудов в регенерате в проекции компактной пластинки в группе 2 была на 13,25 % больше, чем в группе 1.

Заключение. Эластичные имплантаты, изготовленные из поликапролактона методом электроспиннинга, обладают биологической совместимостью, биодеградируемы и могут быть использованы для замещения дефектов костной ткани. Гидроксиапатитовое наполнение стимулирует активность остеогенеза.

Ключевые слова: дефекты кости, поликапролактон, гидроксиапатит, регенеративная медицина, остеоиндукция, остеокондукция, биодеградация, репаративный остеогенез

Статья получена: 15.03.2022

Статья принята: 09.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Попков А.В., Горбач Е.Н., Кононович Н.А., Твердохлебов С.И., Большасов Е.Н., Попков Д.А., Горбач Е.С. Использование биодеградируемой матрицы из поликапролактона для заживления костных дефектов (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 201-211. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.23

USE OF BIODEGRADABLE POLYCAPROLACTONE MATRIX FOR FILLING BONE DEFECTS (EXPERIMENTAL STUDY)

Popkov A.V.¹,
Gorbach E.N.¹,
Kononovich N.A.¹,
Tverdokhlebov S.I.²,
Bolbasov E.N.²,
Popkov D.A.¹,
Gorbach E.S.¹

¹ National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics (M. Ulyanovoy str. 6, Kurgan 640014, Russian Federation)

² National Research Tomsk Polytechnic University (Lenina ave. 30, Tomsk 634050, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena N. Gorbach,
e-mail: gorbach.e@mail.ru

ABSTRACT

Background. There are unresolved issues in bone defect management associated with complications, invasiveness and long duration of treatment. The use of elastic implants made of bioactive biodegradable materials that take any form of defect could close many of them.

The aim. To investigate features of reparative regeneration in filling bone defects with an elastic degradable implant made of polycaprolactone (PCL) with and without hydroxyapatite (HA).

Materials and methods. The study was carried out on 10 adult mongrel dogs. A non-through cylindrical hole, 4 mm in diameter and 10 mm deep, was modeled in the upper third of the diaphysis of the tibia. The defects thus formed were filled with an elastic degradable implant made of polycaprolactone. In Group 1, HA was not added to polycaprolactone, while HA was added in dogs of Group 2. Radiographic and histological methods were used to study the results.

Results. It was found that the tested materials did not cause toxic and allergic reactions, both local and general, during intravital observations and in post-mortem anatomical preparations. After 28 days in both series, the implant biodegraded and was replaced by bone tissue. The proportion of the bone component and the numerical density of microvessels in the defect zone in Group 2 were significantly higher than in Group 1.

Conclusion. Elastic implants produced of polycaprolactone by electrospinning are biologically compatible, biodegradable and can be used to heal bone defects. Hydroxyapatite that was added stimulates the activity of osteogenesis.

Key words: bone defect, polycaprolactone, hydroxyapatite, regenerative medicine, osteoinduction, osteoconduction, biodegradation, reparative osteogenesis

Received: 15.03.2022
Accepted: 09.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Popkov A.V., Gorbach E.N., Kononovich N.A., Tverdokhlebov S.I., Bolbasov E.N., Popkov D.A., Gorbach E.S. Use of biodegradable polycaprolactone matrix for filling bone defects (experimental study). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 201-211. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.23

ально оценивали состояние мягких тканей в проекции имплантации тестируемых материалов.

Рентгенографию опытного сегмента выполняли перед началом эксперимента, еженедельно в течение 4 недель. Оценивали структуру теней в зоне имплантации. Использовали рентгеновский аппарат «VER X Technology Premium VET» (Испания).

По окончании опыта (через 28 суток) животных эвтаназируют, осуществляя внутривенное введение тиопентала натрия в дозе 45 мг/кг живого веса с предварительной премедикацией. Полученные анатомические препараты области имплантации тестируемых материалов подвергали гистологическому исследованию.

Выполняли световую микроскопию целлоидиновых препаратов декальцинированной костной ткани, окрашенной гематоксилином и эозином, по Массону и по Ван Гизону, и оцифровку изображений. Для этого использовали микроскоп «AXIO LAB1», видеокамеру «AXIOCAM 105 Color», а также программное обеспечение Zen Blue (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). Долевое соотношение тканевых компонентов и подсчёт численной плотности сосудов в области дефекта в проекции компактной пластинки и костномозговой полости осуществляли в программе анализаторе изображений «ВидеоТест-Мастер-Морфология» (Санкт-Петербург, Россия). Содержание Са в различных участках дефекта с интегрированным в него имплантатом определяли при помощи сканирующего электронного микроскопа «JSM-840» и смонтированного на его базе рентгеновского электронно-зондового микроанализатора «INCA-200» (Англия).

Полученные количественные данные подвергали статистическому анализу в программе «AtteStat» версия 9.3.1. Гипотезу о различиях долей тканевых компонентов в области дефекта и о различиях численной плотности сосудов проверяли с использованием U-критерия Манна – Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Гипотезу о различиях содержания Са в костной ткани экспериментальных групп проверяли с использованием критерия Стьюдента. Для проверки однородности выборок использовали критерий Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе выполнения исследований установлено, что все тестируемые материалы обладали биосовместимостью с окружающими тканями, не вызывали токсических и аллергических реакций как местного, так и общего действия. При клиническом осмотре общее состояние собак было удовлетворительное. Не отмечали случаев гибели животных. Не было инфекционных и неврологических осложнений. Поведенческие реакции, интенсивность приёма воды и корма соответствовали физиологической норме. Локально визуально не выявляли па-

тологии при заживлении кожных швов в области оперативного вмешательства.

В ранний послеоперационный период (через 1–3 суток) локально в области швов во всех случаях наблюдали умеренный отёк и гиперемию краёв операционной раны. Купирование отёка, как правило, происходило к 5–7-м суткам эксперимента. Заживление раневых поверхностей кожи области шва происходило первичным натяжением. Снятие швов выполняли через 7–10 суток после операции. На месте операционной раны формировался тонкий рубец бледно розового цвета.

Результаты рентгенографического исследования. В группах 1 и 2 на рентгенограммах, выполненных непосредственно после оперативного вмешательства, определяли дефект костной ткани правильной округлой формы с чёткими ровными контурами (рис. 1а). Тени в полости дефекта имели низкую интенсивность и рентгенологически между собой не отличались. На последующих этапах контуры краёв дефекта становились нечёткими, а интенсивность теней, заполняющих полость дефекта, постепенно увеличивалась. При этом тени приобретали глыбчатую структуру, что было сильнее выражено у животных группы 2.

К окончанию эксперимента на рентгенограммах у животных группы 1 контуры краёв дефекта определялись. Его полость заполняли тени, интенсивность которых была ниже интенсивности близлежащих участков кости (рис. 1б). В группе 2 контуры краёв дефекта были полностью стёрты, а его полость перекрывали высокоинтенсивные гомогенные тени (рис. 1в). Во всех наблюдениях на протяжении эксперимента на рентгенограммах не определяли патологического изменения толщины кортикального слоя и диаметра костномозгового канала опытной большеберцовой кости. Не отмечали признаков склероза и секвестрации костной ткани.

Гистологические исследования. Через 4 недели после операции в группе 1 надкостница в области дефекта была представлена рыхлой соединительной тканью с умеренным содержанием клеток фибробластического дифферона и мелкими сосудами артериального и венозного русла. Зона дефекта со стороны периоста была заполнена остатками биodeградируемого матрикса из поликапролактона и преимущественно рыхлой волокнистой соединительной тканью. Признаки остеогенеза со стороны надкостницы были выражены слабо (рис. 2а, в). В интермедиарной области формировалась трабекулярная кость с множеством микрососудов и рыхлой волокнистой соединительной тканью в межтрабекулярных промежутках (рис. 2в). В области костномозгового канала наблюдались остатки имплантированного в дефект биodeградируемого материала, слабоминерализованные костные трабекулы по его периферии, рыхлая волокнистая соединительная ткань, участки гемопоэтического костного мозга и микрососуды (рис. 2д).

В группе 2 с периостальной поверхности дефект был закрыт костной тканью пластинчатого строения. Однако в 1/2 интермедиарной и в эндостальной обла-

сти зона дефекта была представлена трабекулярной костью, более плотной, чем в группе 1 (рис. 2б, г). В межтрабекулярных промежутках обнаруживалась рыхлая волокнистая соединительная ткань и микрососуды. В зоне костномозгового канала наблюдали участки рыхлой волокнистой соединительной ткани, микрососуды и единичные фрагменты имплантационного материала (рис. 2е).

Морфометрические исследования показали, что в обеих анализируемых группах в области дефекта в проекции компактной пластинки была больше доля костного компонента, а в проекции костномозгового канала – мягкотканного. Однако в группе 2, где дефект был заполнен имплантатом из поликапролактона с добавле-

нием гидроксиапатита, доля мягкотканного компонента во всех анализируемых областях дефекта была статистически значимо ниже (в среднем на 7 %), а доля костного компонента – статистически значимо выше, чем в группе с заполнением дефекта имплантатом из поликапролактона (табл. 1). В проекции компактной пластинки доля костной ткани в области дефекта была больше на 3,5 %, а в проекции костномозговой полости – на 30 %.

Количество микрососудов в единице площади было статистически значимо больше в проекции компактной пластинки группы, где в материал имплантата был добавлен гидроксиапатит (на 13,25 %), а в проекции костномозгового канала – в группе с имплантатом без гидроксиапатита (на 8,7 %) (табл. 1).

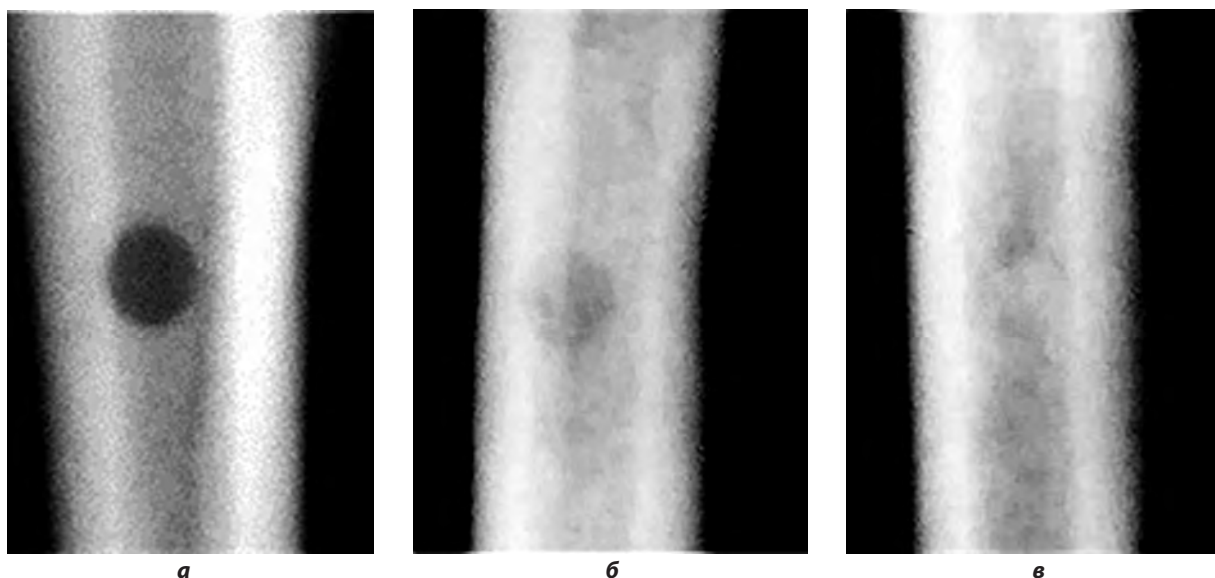


РИС. 1. Фрагменты рентгенограмм: **а** – непосредственно после оперативного вмешательства; рентгенограммы большеберцовой кости голени после оперативного вмешательства и заполнения полости дефекта тестируемыми имплантационными материалами из PCL и PCL/HA; **б** (группа 1) и **в** (группа 2) – через 28 суток после операции

FIG. 1. Fragments of radiographs: **a** – immediately after surgery; radiographs of the tibia of the lower leg after surgery and filling the defect cavity with the tested implant materials from PCL and PCL/HA; **б** (Group 1) and **в** (Group 2) – 28 days after surgery

ТАБЛИЦА 1
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНЕВЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ И ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ОБЛАСТИ КОСТНОГО ДЕФЕКТА, ЗАПОЛНЕННОГО РАЗЛИЧНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ

TABLE 1
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF TISSUE COMPONENTS AND VASCULARIZATION OF THE BONE DEFECT AREA FILLED WITH THE TESTED MATERIALS

Группы	Область исследований	Доля тканевых компонентов в области дефекта (%), Ме (Q1–Q3)		Численная плотность сосудов в области дефекта (ед./мм ²), Ме (Q1–Q3)
		Мягкотканый компонент	Костный компонент	
Группа 1	в проекции компактной пластинки	33,26 (33–33,5)*	66,7 (66,6–67)*	52,1 (51,9–52,4)*
	в проекции костномозговой полости	81,1 (80,9–81,7)*	18,9 (18,3–19,1)*	41,2 (40,14–41,7)*
Группа 2	в проекции компактной пластинки	30,7 (30,5–31,3)*	69,2 (68,9–69,4)*	60,1 (59,7–60,4)*
	в проекции костномозговой полости	75,2 (75,1–76,3)*	24,4 (23,7–24,8)*	37,7 (37,4–38,1)*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с другой экспериментальной серией.

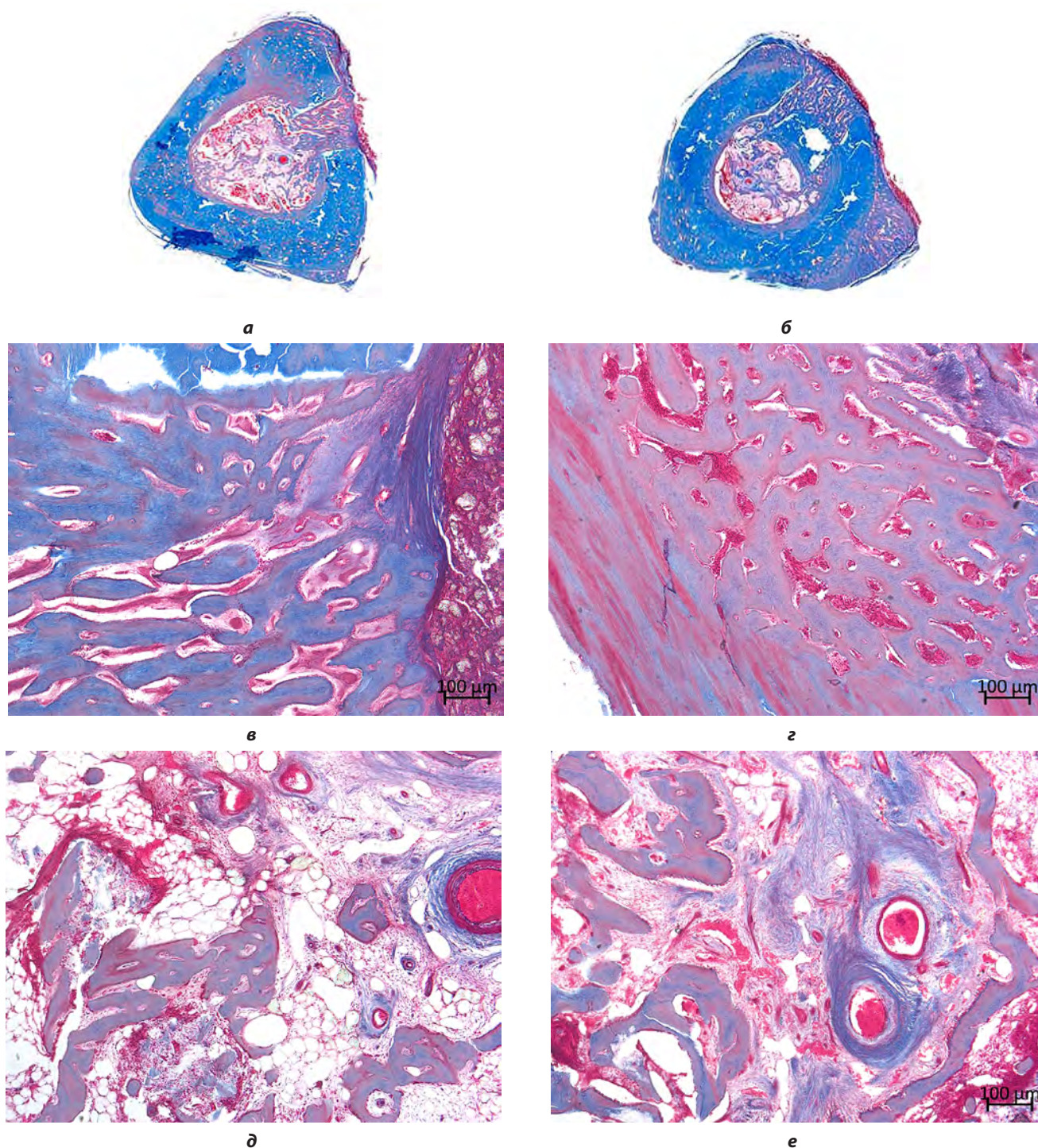


РИС. 2.

Гистоструктурные особенности формирующихся тканевых компонентов в зоне имплантации биоматериала через 4 недели эксперимента в группе 1 (левый столбец изображений) и группе 2 (правый столбец изображений): **а, б** – гистотопограммы поперечных распилов большеберцовой кости с дефектом, заполненным имплантатом (**а** – из поликапролактона; **б** – из поликапролактона с гидроксиапатитом); **в, з** – костная ткань в интермедиарной зоне дефекта кости; **д, е** – рыхлая волокнистая соединительная ткань, костные трабекулы, участки костного мозга, остатки биodeградируемого имплантата и микрососуды в эндостальной области дефекта. Препараты окрашены по Массону. Ув. 1,5× (**а, б**), 50× (**в, з, д, е**)

FIG. 2.

Histostructural features of tissue components in the area of biomaterial implantation after 4 weeks of the experiment in Group 1 (left column of images) and Group 2 (right column of images): **a, b** – histotopograms of transverse sections of the tibia with defect filled in with implanted materials (**a** – polycaprolactone; **b** – polycaprolactone with hydroxyapatite); **v, z** – bone tissue in the intermediary zone of the bone defect; **d, e** – loose fibrous connective tissue, bone trabeculae, areas of the bone marrow, remnants of the biodegradable implant, and microvessels in the endosteal region of the defect. Preparations are stained according to Masson. Magnification ×1.5 (**a, b**), ×50 (**v, z, d, e**)

Результаты рентгеновского электронно-зондового микроанализа показали, что содержание Са во всех исследуемых участках сформировавшегося к данному периоду ткане-имплантационного блока (регенерата с включёнными в его состав волокнами имплантата) было статистически значимо большим в группе 2, что свидетельствует о наиболее выраженных процессах остеогенеза в области дефекта этих животных. Кроме того, отток Са из компактной пластинки в область дефекта в группе 2 был значительно уменьшен по сравнению с группой 1, что мы связываем с наличием в имплантационном материале гидроксиапатита.

ТАБЛИЦА 2
СОДЕРЖАНИЕ СА В РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКАХ ДЕФЕКТА С ИНТЕГРИРОВАННЫМИ В НЕГО ИМПЛАНТАТОМ ЧЕРЕЗ 28 СУТОК ЭКСПЕРИМЕНТА
TABLE 2
CONTENT OF CA IN DIFFERENT PARTS OF THE DEFECT WITH AN INTEGRATED IMPLANT AFTER 28 DAYS OF THE EXPERIMENT

Исследуемые участки	Содержание Са (W, вес.%)	
	группа 1	группа 2
Периостальная область	4,6 ± 0,19*	9 ± 0,33*
Эндостальная область	5,3 ± 0,21*	6,1 ± 0,24*
Интермедиарная область	11 ± 0,44*	15 ± 0,69*
Компактная пластинка у зоны дефекта	15 ± 0,68*	19 ± 0,71*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с другой экспериментальной серией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционные методы лечения дефектов костной ткани в виде полости врождённого или приобретённого характера заключаются в резекции патологического очага и заполнении полости костным трансплантатом, лучше ауто трансплантатом [3, 4]. При этом появляются потенциальные риски и возможные осложнения в области взятия ауто трансплантата в виде травматизации сосудистых и нервных структур мягких тканей, инфицирования, формирования косметических дефектов. Органотипическая перестройка такого трансплантата происходит медленно, вследствие чего возможны патологические переломы [13]. В случаях необходимости резекции большого объёма кости возникает вопрос о выборе адекватного способа остеосинтеза. Метод чрескостного остеосинтеза по Илизарову позволяет постепенно заместить любой дефект кости, удлиняя костный фрагмент, но сроки лечения составляют длительный период [14].

В настоящее время ещё нет искусственных материалов, полностью идентифицирующих морфологию и биомеханические свойства костной ткани. Но разрабатываемые современные имплантационные материалы долж-

ны быть совместимы с окружающими их тканями и биологическими жидкостями, выдерживать, подобно кости, биомеханические нагрузки, обладать остеоиндуктивными и кондуктивными свойствами, способствуя адгезии и остеогенной дифференцировке малодифференцированных клеток [6, 7, 15].

Одним из таких материалов считается поликапролактон. О его биосовместимости свидетельствуют результаты настоящего исследования и других исследователей [16–19]. Материал уже успешно используется для изготовления различного рода имплантатов. Пока он наиболее востребован в сосудистой хирургии [20, 21] и косметологии [22].

В последние годы появляются публикации по применению композиционных материалов с преимущественным содержанием поликапролактона для замещения дефектов опорных тканей [23–26]. Наиболее перспективным направлением в создании искусственного биоактивного имплантата являются кальций-фосфатные композиты из деградируемых полимеров [27–29].

Данные композиты по своему составу аналогичны кости и могут обеспечивать остеогенные клетки минеральными и органическими веществами. Пористая рельефная структура создаёт необходимые условия для миграции и адгезии клеток, а их способность к биодеградации – постепенному замещению имплантата костной тканью [23, 27].

Подобного рода исследования демонстрируют регенерационный подход при замещении костных дефектов, когда акцент делается не на замещение дефекта имплантатом с подходящими механическими характеристиками, а на быструю биодеградацию материала и замену его костной тканью, что мы и пытались достичь в данной работе.

В настоящем исследовании эластичный имплантат с волокнистой пористой структурой обладал биологической совместимостью с окружающими его тканями, служил матрицей для адгезии клеток, вставания кровеносных сосудов, лёгкого проникновения биологических жидкостей с биоактивными веществами, то есть обладал остеокондукционными свойствами о чём свидетельствовали результаты клинических наблюдений, рентгенологической картины, макро- и микропрепарирования, а также полученных путём гистологических исследований. Наличие гидроксиапатита улучшало его адгезионные свойства, способствовало остеогенной дифференцировке клеток и являлось своеобразным депо кальция, что уменьшало его отток из участков кости, окружающих дефект. Через месяц экспериментальных наблюдений имплантат в большей части биодеградировал и замещался костной тканью, которая на данном этапе наблюдения находилась в стадии органотипической перестройки. Наличие большего объёма более минерализованной костной ткани в группе с содержанием в составе имплантата гидроксиапатита свидетельствует о его стимулирующем воздействии на процесс остеогенеза. Таким образом, применяемый в группе 2 имплантат соответствовал характеристикам, предъявляемым к современным искусственным материалам для замещения

костных дефектов [6, 7]. Преимуществом применения таких имплантатов является отсутствие необходимости заселения матрицы стволовыми клетками, их возможность создавать условия для биоинтеграции собственных клеток с остеогенными потенциалами, используя собственный резерв повреждённого участка кости при отсутствии риска биологического конфликта и более низкой себестоимости.

Представленные нами исследования позволяют утверждать, что регенеративный способ лечения дефектов кости различной формы, в том числе и после импрессионных переломов, с помощью эластичного пористого имплантата обеспечивает формирование костной ткани в короткие сроки.

Эволюция хирургии костей в последние годы явно указывает на необходимость сотрудничества травматологии с целым рядом смежных дисциплин: химия, биомеханика, физика, математика. Новые технологии использования биоактивных имплантатов не требуют законодательного обеспечения, а также значительной финансовой поддержки. В этих условиях время лечения пациента сокращается минимум в 2 раза, а положительный исход становится гарантированным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эластичные имплантаты, изготовленные из поликапролактона методом электроспиннинга, обладают биологической совместимостью, биodeградируемы и могут быть использованы для замещения дефектов костной ткани. Гидроксиапатитовое наполнение эластичного деградируемого имплантата из поликапролактона способствует развитию более активного остеогенеза в области костного дефекта.

Финансирование

Работа выполнена в рамках программы НИР Государственного задания на 2021–2023 гг. «Биоактивный остеосинтез повреждений длинных трубчатых костей», а также в рамках программы развития ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губочкин Н.Г., Микитюк С.И., Иванов В.С. Пересадка кровоснабжаемых костных трансплантатов для лечения ложных суставов и дефектов костей. *Гений ортопедии*. 2014; (4): 5-10.
2. Тихилов Р.М., Кочиш А.Ю., Лушников С.П. Новый способ одномоментной несвободной пластики двумя кровоснабжаемыми костными ауто трансплантатами при ложных суставах обеих костей предплечья. *Травматология и ортопедия России*. 2010; (1): 89-93. doi: 10.21823/2311-2905-2010-0-1-89-93

3. Нагиева С.Э., Исмаилова Ф.Э., Нагиев Э.Р. Перспективы трансплантации костной ткани при замещении дефектов нижней челюсти (обзор литературы). *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; (4): 69-77.

4. Анастасиева Е.А., Садовой М.А., Воропаева А.А., Кирилова И.А. Использование ауто- и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей. *Травматология и ортопедия России*. 2017; 23(3): 148-155. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155

5. Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cell. *Injury*. 2011; 42(2): 77-81. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.014

6. Власова Т.И., Арсентьева Е.В., Худайберенова Г.Д., Полякова Д.И. Современный взгляд на использование костных заменителей и возможность усиления их остеогенности клеточными технологиями. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020; 15(2): 53-58.

7. Тарасов А.Н. Костно-пластические вмешательства при лечении доброкачественных опухолей костей. *Практическая медицина*. 2019; 17(1): 59-63.

8. Хмелевская С.А. Регенеративная медицина и проблема бессмертия. *Социально-политические науки*. 2018; (3): 192-193.

9. Нурмухаметов М.Р., Макаров М.А., Бялик Е.И., Хренников Я.Б., Бялик В.Е., Нестеренко В.А. Применение техники аутологичного индуцированного матрицей хондрогенеза в лечении пациентов с остеоартритом первого плюснефалангового сустава. *Гений ортопедии*. 2021; 27(2): 220-226. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-220-226

10. Ларионов П.М., Садовой М.А., Самохин А.Г., Рожнова О.М., Гусев А.Ф., Принц В.Я. и др. Создание тканеинженерного эквивалента костной ткани и перспективы его использования в травматологии и ортопедии. *Хирургия позвоночника*. 2014; (3): 77-85.

11. Ribeiro C, Pärssinen J, Sencadas V, Correia V, Miettinen S, Hytönen VP, et al. Dynamic piezoelectric stimulation enhances osteogenic differentiation of human adipose stem cells. *J Biomed Mater Res*. 2015; 103(6): 2172-5217. doi: 10.1002/jbm.a.53368

12. Bolbasov EN, Lapin IN, Svetlichnyi VA, Lenivtseva YD, Malashicheva A, Malashichev Y, et al. The formation of calcium phosphate coatings by pulse laser deposition on the surface of polymeric ferroelectric. *Applied Surface Science*. 2015; 349: 420-429. doi: 10.1016/j.apsusc.2015.05.025

13. Thone M, Reychler H. Auto-transplantation of an impacted or retained maxillary canine. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2002; 103(5): 288-293. (In French).

14. Митрофанов А.И., Чевардин А.Ю. Технология комбинированного остеосинтеза при лечении больных с последствиями травм длинных трубчатых костей (технология остеосинтеза). *Гений ортопедии*. 2014; (3): 13-15.

15. Popkov AV, Popkov DA, Gorbach EN, Kononovich NA, Kulbakin DE, Choynzonov EL, et al. Solution blow spinning of PLLA/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomedical Materials (Bristol): Materials for tissue engineering and regenerative medicine*. 2021; 16(5): 055005. doi: 10.1088/1748-605X/ac11ca

16. Рогожина А.С. Сравнительный анализ биосовместимости матриц на основе поликапролактона, содержащих

гидроксипатит и фатерит. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2018; 8(9): 458.

17. Козадаев М.Н. Исследование биосовместимости скаффолда на основе поликапролактона в условиях *in vivo*. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016; 6(8): 1423-1424.

18. Иванов А.Н., Куртукова М.О., Чибрикова Ю.А., Кустодов С.В.; Тяпкина Д.А., Бугаева И.О. и др. Сравнительная характеристика микроциркуляторных изменений у белых крыс при подкожных имплантационных тептах матриц из поликапролактона, содержащих ватерит и гидроксипатит. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019; 15(1): 98-103.

19. Арутюнян И.В., Тенчурин Т.Х., Кананыхина Е.Ю., Черников В.П., Васюкова О.А., Ельчанинов А.В. и др. Нетканые материалы на основе поликапролактона для тканевой инженерии: выбор структуры и способа заселения. *Гены и клетки*. 2017; 12(1): 62-71. doi: 10.23868/201703009

20. Севостьянова В.В., Миронов А.В., Глушкова Т.В., Бураго А.Ю., Матвеева В.Г., Антонова Л.В. Регенерация кровеносного сосуда на основе графта из поликапролактона в экспериментальном исследовании. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31(1): 53-57.

21. Захарова И.С., Смирнова А.М., Живень М.К., Саая Ш.Б., Шевченко А.И., Закиян С.М. и др. Разработка тканеинженерных конструкций на основе смеси хитозана и поликапролактона для сосудистой хирургии. *Гены и клетки*. 2016; 11(4): 50-56.

22. Jeong GJ, Ahn GR, Park SJ, Hong JY, Kim BJ. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(7): 1593-1599. doi: 10.1111/jocd.13199

23. Попков А.В., Попков Д.А., Кобызев А.Е., Горбач Е.Н., Кононович Н.А., Горбач Е.С. Положительный опыт полнослойного замещения дефекта суставного хряща при использовании деградируемого имплантата с биоактивной поверхностью в сочетании с обогащённой тромбоцитами плазмой крови (экспериментальное исследование). *Гений ортопедии*. 2020; 26(3): 392-397. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-392

24. Jia Z, Li H, Cao R, Xiao K, Lu J, Zhao D, et al. Electrospun nanofibrous membrane of fish collagen/polycaprolactone for cartilage regeneration. *J Transl Res*. 2020; 12(7): 3754-3766.

25. Liu Y, Tian K, Hao J, Yang T, Geng X, Zhang W. Biomimetic polyglycerol sebacate/polycaprolactone blend scaffolds for cartilage tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med*. 2019; 30(5): 53. doi: 10.1007/s10856-019-6257-3

26. Teoh SH, Goh BT, Lim J. Three-dimensional printed polycaprolactone scaffolds for bone regeneration success and future perspective. *Tissue Eng Part A*. 2019; 25(13-14): 931-935. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0102

27. Liu Y, Wang R, Chen S, Xu Z, Wang Q, Yuan P, et al. Heparan sulfate loaded polycaprolactone-hydroxyapatite scaffolds with 3D printing for bone defect repair. *Int J Biol Macromol*. 2020; 148: 153-162. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.109

28. Zhang B, Liwei G, Hongyi C, Vetrnikos Y, Huang J, Narayan R, et al. Finite element evaluations of the mechanical properties of polycaprolactone/hydroxyapatite scaffolds by direct ink writing: Effects of pore geometry. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020; 104: 103665. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103665

29. Kosik-Kozioł A, Heljak M, Świążkowski W. Mechanical properties of hybrid triphasic scaffolds for osteochondral tissue engineering. *Materials Letters*. 2020; 261: 126893. doi: 10.1016/j.matlet.2019.126893

REFERENCES

1. Gubochkin NG, Mikityuk SI, Ivanov VS. Transplantation of vascularized bone grafts for treatment of bone pseudoarthroses and defects. *Genij Ortopedii*. 2014; (4): 5-10. (In Russ.).

2. Tikhilov RM, Kochish AYu, Lushnikov SP. A new method of simultaneous non-free plasty with two blood-supplied bone autografts for nonunions of both bones of the forearm. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2010; (1): 89-93. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2010-0-1-89-93

3. Nagieva SE, Ismailova FE, Nagiev ER. Perspectives of bone tissue transplantation in the replacement of mandibular defects (literature review). *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016; (4): 69-77. (In Russ.).

4. Anastasieva EA, Sadovoi MA, Voropaeva AA, Kirilova IA. The use of auto- and allografts for the replacement of bone defects in resections of bone tumors. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017; 23(3): 148-155. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155

5. Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cell. *Injury*. 2011; 42(2): 77-81. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.014

6. Vlasova TI, Arsent'eva EV, Khudaiberanova GD, Pol'yakova DI. A modern view on the use of bone substitutes and the possibility of enhancing their osteogenicity by cell technologies. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020; 15/2(86): 53-58. (In Russ.).

7. Tarasov AN. Osteoplastic interventions in the treatment of benign bone tumors. *Practical medicine*. 2019; 17(1): 59-63. (In Russ.).

8. Khmelevskaya SA. Regenerative medicine and the problem of immortality. *Sociopolitical sciences*. 2018; (3): 192-193. (In Russ.).

9. Nurmukhametov MR, Makarov MA, Bialik EI, Khrennikov YaB, Bialik VE, Nesterenko VA. Application of autologous matrix-induced chondrogenesis technique in treatment of patients with osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint. *Genij Ortopedii*. 2021; 27(2): 220-226. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-220-226

10. Larionov PM, Sadovoy MA, Samokhin AG, Rozhnova OM, Gusev AF, Prints VYa. Bone tissue engineering and perspective of its use in traumatology and orthopedics. *Spine surgery*. 2014; (3): 77-85. (In Russ.).

11. Ribeiro C, Pärssinen J, Sencadas V, Correia V, Miettinen S, Hytönen VP, et al. Dynamic piezoelectric stimulation enhances osteogenic differentiation of human adipose stem cells. *J Biomed Mater Res*. 2015; 103(6): 2172-2177. doi: 10.1002/jbm.a.35368

12. Bolbasov EN, Lapin IN, Svetlichnyi VA, Lenivtseva YD, Malashicheva A, Malashichev Y, et al. The formation of calcium phosphate coatings by pulse laser deposition on the surface of polymeric ferroelectric. *Applied Surface Science*. 2015; 349: 420-429. doi: 10.1016/j.apsusc.2015.05.025

13. Thone M, Reychler H. Auto-transplantation of an impacted or retained maxillary canine. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2002; 103(5): 288-293. (In French).
14. Mitrofanov AI, Chevardin AYU. Technology of combined osteosynthesis in the treatment of patients with consequences of injuries of long tubular bones (osteosynthesis technology). *Genij Ortopedii.* 2014; (3): 13-15. (In Russ.).
15. Popkov AV, Popkov DA, Gorbach EN, Kononovich NA, Kulbakin DE, Choynzonov EL, et al. Solution blow spinning of PLLA/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomedical Materials (Bristol): Materials for tissue engineering and regenerative medicine.* 2021; 16(5):055005. doi: 10.1088/1748-605X/ac11ca
16. Rogozhina AS. Comparative analysis of the biocompatibility of matrices based on polycaprolactone containing hydroxyapatite and vaterite. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2018; 8(9): 458. (In Russ.).
17. Kozadaev MN. Study of the biocompatibility of the scaffold based on polycaprolactone in vivo. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2016; 6(8): 1423-1424. (In Russ.).
18. Ivanov AN, Kurtukova MO, Chibrikova YuA, Kustodov SV, Tyapkina DA, Bugaeva IO. Comparative characteristics of microcirculatory changes in white rats with subcutaneous implantation matrices from polycaprolactone containing vaterite and hydroxyapatite. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2019; 15(1): 98-103. (In Russ.).
19. Arutyunyan IV, Tenchurin TKh, Kananykhina EYu, Chernikov VP, Vasyukova OA, Elchaninov AV, et al. Nonwoven materials based on polycaprolactone for tissue engineering: choice of structure and mode of settlement. *Genes & Cells.* 2017; 12(1): 62-71. (In Russ.). doi: 10.23868/201703009
20. Sevostyanova VV, Mironov AV, Glushkova TV, Burago AYU, Matveeva VG, Antonova LV. Regeneration of a blood vessel based on polycaprolactone graft in an experimental study. *Siberian Medical Journal.* 2016; 31(1): 53-57. (In Russ.).
21. Zakharova IS, Smirnova AM, Zhiven MK, Saaya ShB, Shevchenko AI, Zakian SM, et al. Development of tissue engineering structures based on a mixture of chitosan and polycaprolactone for vascular surgery. *Genes & Cells.* 2016; 11(4): 50-56. (In Russ.).
22. Jeong GJ, Ahn GR, Park SJ, Hong JY, Kim BJ. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19(7): 1593-1599. doi: 10.1111/jocd.13199
23. Popkov AV, Popkov DA, Kobzyev AE, Gorbach EN, Kononovich NA, Gorbach ES. Positive experience of full-layer filling of an articular cartilage defect using a degradable implant with a bioactive coating in combination with platelet-rich plasma (pilot study). *Genij Ortopedii.* 2020; 26(3): 392-397. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-392
24. Jia Z, Li H, Cao R, Xiao K, Lu J, Zhao D, et al. Electrospun nanofibrous membrane of fish collagen/polycaprolactone for cartilage regeneration. *J Transl Res.* 2020; 12(7): 3754-3766.
25. Liu Y, Tian K, Hao J, Yang T, Geng X, Zhang W. Biomimetic polyglycerol sebacate/polycaprolactone blend scaffolds for cartilage tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med.* 2019; 30(5): 53. doi: 10.1007/s10856-019-6257-3
26. Teoh SH, Goh BT, Lim J. Three-dimensional printed polycaprolactone scaffolds for bone regeneration success and future perspective. *Tissue Eng Part A.* 2019; 25(13-14): 931-935. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0102
27. Liu Y, Wang R, Chen S, Xu Z, Wang Q, Yuan P, et al. Heparan sulfate loaded polycaprolactone-hydroxyapatite scaffolds with 3D printing for bone defect repair. *Int J Biol Macromol.* 2020; 148: 153-162. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.109
28. Zhang B, Liwei G, Hongyi C, Vetrnikos Y, Huang J, Narayan R, et al. Finite element evaluations of the mechanical properties of polycaprolactone/hydroxyapatite scaffolds by direct ink writing: Effects of pore geometry. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020; 104: 103665. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103665
29. Kosik-Kozioł A, Heljak M, Świążzkowski W. Mechanical properties of hybrid triphasic scaffolds for osteochondral tissue engineering. *Materials Letters.* 2020; 261: 126893. doi: 10.1016/j.matlet.2019.126893

Сведения об авторах

Попков Арнольд Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник клиники нейроортопедии, системных заболеваний и патологии стопы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: aropkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>

Горбач Елена Николаевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории морфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>

Кононович Наталья Андреевна – кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник экспериментальной лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>

Твердохлебов Сергей Иванович – кандидат физико-математических наук, доцент, ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», e-mail: tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>

Болбасов Евгений Николаевич – кандидат технических наук, научный сотрудник, ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», e-mail: ebolbasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>

Попков Дмитрий Арнольдович – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент Французской академии медицинских наук, руководитель клиники нейроортопедии, системных заболеваний и патологии стопы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>

Горбач Евгений Сергеевич – аспирант второго года обучения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0682-1825>

Information about the authors

Arnold V. Popkov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Clinic of Neuro-Orthopedics, Systemic Diseases and Pathology of the Foot, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>

Elena N. Gorbach – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Morphology, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>

Natalia A. Kononovich – Cand. Sc. (Vet.), Leading Research Officer at the Experimental Laboratory, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>

Sergei I. Tverdokhlebov – Cand. Sc. (Phys.-Math.), Associate Professor, National Research Tomsk Polytechnic University, e-mail: tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>

Evgeny N. Bolbasov – Cand. Sc. (Tech.), Research Officer, National Research Tomsk Polytechnic University, e-mail: ebolbasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>

Dmitry A. Popkov – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the French Academy of Medical Sciences, Head of the Clinic of Neuro-Orthopedics, Systemic Diseases and Pathology of the Foot, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>

Evgeny S. Gorbach – Postgraduate, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0682-1825>

НАНОБИОКОМПОЗИТ НА ОСНОВЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА В ВИДЕ ГЕЛЯ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КАК СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ковальская Г.Н.¹,
Колмакова Е.С.¹,
Никифоров С.Б.²,
Лозовская Е.А.²,
Артемьева А.В.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Колмакова Елена Степановна,
e-mail: elena_com85@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В связи с высокой распространённостью хронической венозной недостаточности (ХВН) среди населения, снижением качества жизни пациентов и их ранней инвалидизацией возникает необходимость в разработке современных эффективных и безопасных средств для профилактики и лечения данного патологического состояния. Нами были разработаны оптимальный состав и технология геля для наружного применения на основе нанобиокомпозита дигидрокверцетина (ДКВ) и арабиногалактана (АГ), обладающего венопротективным действием. В статье представлены данные по результатам доклинического изучения безопасности и специфической активности геля.

Цель работы. Изучение специфической активности (противоотёчного, антитранссудативного действия) и безопасности геля для наружного применения на основе ДКВ и АГ, используемого для лечения ХВН в рамках доклинических исследований.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ для наружного применения. Исследование проводили на 32 белых крысах-самцах одного возраста в течение 15 дней. Изучение фармакологической активности геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ проводили на модели острого венозного застоя в хвосте крысы (отёк невоспалительного генеза), оценивали прирост объёма хвоста крыс в динамике в опытной и контрольной группах животных. Также было проведено определение раздражающего действия геля на кожный покров животных (проба Мак-Клюра и Олдрича).

Результаты и обсуждение. При исследовании фармакологической активности геля на модели острого венозного застоя (отёк невоспалительного генеза) в хвосте крысы было доказано, что разработанная мягкая лекарственная форма в виде геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ для наружного применения оказывает противоотёчную и антитранссудативную активность. Наличие у исследуемого геля местнораздражающего действия в рамках проведённого эксперимента не установлено.

Заключение. В ходе доклинического изучения геля нанобиокомпозита ДКВ и АГ на лабораторных животных доказаны его антитранссудативная активность и безопасность.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, арабиногалактан, нанобиокомпозит, раздражающее действие, антитранссудативная активность

Для цитирования: Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С., Никифоров С.Б., Лозовская Е.А., Артемьева А.В. Нанобиокомпозит на основе дигидрокверцетина и арабиногалактана в виде геля для наружного применения как средство для лечения хронической венозной недостаточности в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 212-218. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.24

Статья поступила: 18.07.2022

Статья принята: 23.08.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

NANOBIOCOMPOSITE BASED ON DIHYDROQUERCETIN AND ARABINO GALACTAN IN THE FORM OF A GEL FOR EXTERNAL USE AS A MEANS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY IN AN EXPERIMENT

Kovalskaya G.N.¹,
Kolmakova E.S.¹,
Nikiforov S.B.²,
Lozovskaya E.A.²,
Artemieva 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
664079, Russian Federation)

² Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena S. Kolmakova,
e-mail: elena_com85@mail.ru

ABSTRACT

Background. Due to the high prevalence of chronic venous insufficiency among the population, with a decrease in the quality of life of patients and their early disability, there is a need to develop modern effective and safe means for the prevention and treatment of this pathology. We have developed the optimal composition and technology of a gel for external use based on a nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan, which has a venoprotective effect. The article presents data on the results of a preclinical study of the safety and specific activity of the gel.

The aim. To study the specific activity (decongestant, antitranssudative action) and safety of a gel for external use based on nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan used for the treatment of chronic venous insufficiency in the framework of preclinical studies.

Materials and methods. The object of the study was a gel for external use based on dihydroquercetin and arabinogalactan nanobiocomposite. The study was conducted on 32 white male rats of the same age, for 15 days. The study of the pharmacological activity of a gel based on a nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan, was carried out on a model of acute venous stagnation in the tail of a rat (edema of non-inflammatory genesis), the dynamics of tail volume growth in the experimental and control group of animals was evaluated. The irritant effect of the gel on the skin of animals was also determined, the permeability of the capillaries of the skin was determined.

Results. When studying the pharmacological activity of the gel on a model of acute venous stagnation in the tail, it was shown that a soft dosage form for external use developed on the basis of nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan has decongestant and antitranssudative activity. The presence of a locally irritating effect in the gel under study has not been established in the framework of the experiment.

Conclusion. In the course of preclinical study of the gel of the nanobiocomposite dihydroquercetin and arabinogalactan on laboratory animals, its antitranssudative activity and safety have been proven.

Key words: dihydroquercetin, arabinogalactan, nanobiocomposite, irritant effect, antitranssudative activity

Received: 18.07.2022
Accepted: 23.08.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Kovalskaya G.N., Kolmakova E.S., Nikiforov S.B., Lozovskaya E.A., Artemieva A.V. Nanobiocomposite based on dihydroquercetin and arabinogalactan in the form of a gel for external use as a means for the treatment of chronic venous insufficiency in an experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 212-218. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.24

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является широко распространённым заболеванием, существенно влияющим на качество жизни и трудоспособность пациентов. В последние годы во всём мире отмечается тенденция к росту заболеваемости, увеличению числа осложнённых форм, ведущих к формированию стойкой нетрудоспособности и дальнейшей инвалидации пациентов. В связи с этим постоянно совершенствуются методы лечения данного патологического состояния, расширяется арсенал лекарственных средств, которые позволят сократить период восстановления и увеличить шансы на выздоровление у большинства пациентов [1–3].

Исходя из современных клинических рекомендаций, консервативная терапия ХВН основана на комплексном подходе к лечению. Применение флеботропных препаратов совместно с компрессионной терапией и модификацией образа жизни в настоящее время рассматривают в качестве обязательного компонента в лечении и реабилитации больных варикозной болезнью. Самой широко распространённой группой флеботропных препаратов являются лекарственные средства на основе флавоноидных соединений (диосмин, рутин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция); они обладают мощным капилляропротективным, противовоспалительным и антиаллергическим действием [4–6].

Наряду с препаратами для внутреннего применения при лечении ХВН используются и топические средства, которые оказывают как местнотонизирующее, так и терапевтическое воздействие. Их применение оказывает локальный противовоспалительный, противоотечный и венопротекторный эффекты, что позволяет облегчить клинические симптомы заболевания; также они удобны в применении и обладают высоким профилем безопасности. В связи с этим актуальными являются поиск и выделение из растительного сырья новых высокоэффективных компонентов, обладающих венопротекторным и капилляропротективным действием, и создание на их основе лекарственных форм для наружного применения [7–9].

В настоящее время особый интерес представляет поиск лекарственных препаратов на основе компонентов растений с использованием отечественной сырьевой базы. В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) совместно с ООО ИНПФ «Химия древесины» (г. Иркутск) на основе экстрактивных веществ древесины лиственницы разработаны следующие биологически активные соединения: биофлавоноид дигидрокверцетин (ДКВ) и полисахарид арабиногалактан (АГ).

Биофлавоноид дигидрокверцетин обладает мощным антиоксидантным эффектом, оказывает капилляропротективное, противовоспалительное и антигистаминное действие, обладает мощной Р-витаминозной активностью. Образцы ДКВ, выпускаемые на данный момент в промышленных условиях, отличаются по ко-

личественному соотношению оптических изомеров в своём составе. Основным природным изомером является *транс(+)-2R3R*-изомер ДКВ; именно этот изомер обуславливает биологическую активность данного вещества. Различия в физико-химических параметрах производимых образцов ДКВ можно объяснить разными технологическими условиями их производства: различные параметры процесса (температура, давление, время и т. д.); использование разных растворителей для экстракции (водных или безводных), очистки и кристаллизации. Изменение любого из этих параметров технологического процесса может повлиять на количественное соотношение оптических изомеров в конечном продукте.

При использовании в эксперименте в качестве экстрагента этилацетата содержание *транс(+)-2R3R*-изомера является наибольшим и достигает 99 % от общего выхода ДКВ, в то время как ацетоновые и спиртовые экстракты имеют значительно более низкие показатели. Полученный *транс*-изомер ДКВ обладает не только максимальной биологической активностью, но и высокой стабильностью при хранении. Таким образом, технология, разработанная в лаборатории химии древесины ИрИХ СО РАН с использованием в качестве экстрагента этилацетата позволяет получить продукт с содержанием не менее 97 % *транс*-изомера *(+)-2R3R* изомера от общего количества ДКВ и защитить его от рацемизации при хранении [10].

Биологически активное вещество арабиногалактан – природный полисахарид с гепариноподобной структурой, который обладает антикоагулянтным и гипополипидемическим действием; он биологически индифферентен, нейтрален и неаллергогенен. Ввиду особенностей физико-химических, биологических свойств и структуры АГ способен выполнять функцию неспецифического контейнера адресной доставки для большого количества химических веществ, в том числе биологически активных к тканям и клеткам-мишеням. Можно ожидать, что на основе АГ может быть разработано новое поколение препаратов пролонгированного действия.

Перспективным способом модификации АГ является механическая обработка ударно-истирающими воздействиями, осуществляемая в специальных мельницах – механохимических активаторах. Свойства получаемого нанобиокомпозита определяются как свойством самого полисахарида, так и свойствами введённых в его состав компонентов. При механической обработке смеси биологически активных веществ – ДКВ и АГ – происходит разрушение кристаллической структуры ДКВ и диспергирование его молекул в матрицу АГ. Полученный нанобиокомпозит на основе ДКВ и АГ обладает значительно более высокой растворимостью в воде по сравнению с исходным ДКВ (до 38 раз) и необработанной смесью АГ/ДКВ, что значительно повышает его биодоступность. Таким образом, разработанный нанобиокомпозит на основе ДКВ и АГ представляет интерес для дальнейшей разработки флеботропного ле-

картвенного препарата в виде геля для наружного применения [10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение специфической активности (противоотёчного, антитранссудативного действия) и безопасности геля на основе дигидрохверцетина и арабиногалактана для наружного применения, используемого для лечения хронической венозной недостаточности, в рамках доклинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе эксперимента на начальном этапе нами были разработаны оптимальный состав и технология изготовления мягкой лекарственной формы для наружного применения (приоритетная справка, заявка № 2022105201; дата приоритета – 25.02.2022). Гель на гидрофильной основе для лечения и профилактики ХВН в качестве действующих фармакологически активных веществ содержит нанобиокомпозит ДКВ и АГ.

Изучение фармакологической активности (анти-транссудативное, капилляропротективное действие) геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ проводили на модели острого венозного застоя в хвосте крысы (отёк невоспалительного генеза) [12]. Также было проведено определение раздражающего действия геля на кожный покров животных (исследования безопасности геля).

Исследования выполнены в рамках совместных исследований Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» и одобрены этическим комитетом. Все манипуляции с экспериментальными животными осуществлялись в соответствии с положениями Директивы Европейского сообщества 86/609 ЕЕС о гуманном отношении к экспериментальным животным (1986).

Методику определения фармакологической активности и безопасности проводили на крысах-самцах линии Wistar возрастом 3 месяца, массой 250 г (сток получен из Центра коллективного пользования «SPF-виварий» ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) в соответствии с договором № 15-2019рз от 11.03.2019) в течение 15 суток.

В исследовании фармакологической активности использовали три группы экспериментальных животных: группа № 1 (контроль) – получавшая наружно гелевую основу; группа № 2 – получавшая гель на основе ДКВ и АГ; группа № 3 – получавшая в качестве препарата сравнения официальный «Троксевазин® гель 2 %» с анти-транссудативным (венопротекторным) эффектом. Экспериментальные животные получали стан-

дартный рацион вивария со свободным доступом к пище и воде.

В эксперименте у лабораторных животных после наложения лигатуры отслеживали и регистрировали прирост объёма хвоста крыс в динамике через определённые промежутки времени (от наложения лигатуры до 4 часов). После снятия лигатуры динамику инволюции отёка отслеживали, регистрировали и анализировали также в течение 4 часов. Животным в опытных группах наносили исследуемые гели до, а также сразу после наложения лигатуры. После её снятия хвост животного также обрабатывали испытываемыми образцами геля. Измерения проводили каждый час электронным штангенциркулем (класс точности – 0,01 мм) в трёх точках по хвосту (см); данные заносили в протокол представления результатов отдельно по каждому животному. Наложение лигатуры на хвост животных и динамику прироста объёма хвоста крыс проводили под общей анестезией с использованием ветеринарных препаратов Золетил-100 в дозе 0,5 мг/100 г массы тела животного и Медитин 0,1 % в дозе 0,005 мг/100 г массы тела животного.

В исследовании безопасности препарата использовали 3 группы экспериментальных животных: группа № 1 (контроль без нанесения препарата на кожу), группа № 2 (втирание в кожу течение 2 мин геля для наружного применения на основе нанобиокомпозита дигидрохверцетина и арабиногалактана в количестве 0,5 г) и группа № 3 (втирание в кожу течение 2 мин гелевой основы в количестве 0,5 г). У крыс непосредственно перед началом эксперимента выбривалась шерсть в левом сегменте боковой поверхности тела животного на участке размером 5 × 5 см. Экспериментальным группам № 2 и № 3 ежедневно в строго определённое время на данный участок кожи наносились гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ и гелевая основа соответственно. На 15-й день во всех группах экспериментальных животных определялась проницаемость капилляров кожи (проба Мак-Клюера и Олдрича). Животным в центральную часть выбритого участка кожи внутрикожно вводилось 0,2 мл 0,9%-го раствора NaCl. Сравнение пробы Олдрича в группах № 2 и № 3 проводили по отношению к группе № 1 (контроль). Далее фиксировалось время полного рассасывания внутрикожного инфильтрата, регистрируемое в минутах.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистических методов анализа. Для определения статистической значимости различий в зависимости от параметров распределения использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании фармакологической активности геля на модели острого венозного застоя (отёк невоспалительного генеза) в хвосте крысы было доказано, что разработанная мягкая лекарственная фор-

ма в виде геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ для наружного применения имеет противоотёчную и антитранссудативную активность. Так, максимальный объём хвоста крыс развивался к 4-му часу после наложения лигатуры.

В контрольной группе животных максимальный объём хвоста крыс достиг наибольшего значения – 60 % ($p \leq 0,05$) от исходного уровня – к 4-му часу и не исчезал даже через 4 часа после снятия лигатуры, оставаясь на уровне 32 % ($p \leq 0,05$) от исходного уровня.

В опытных группах исследуемые препараты подавляли развитие отёка в острый период венозаза через 4 часа после наложения лигатуры: гель с нанобиокомпозитом дигидрокверцетина с арабиногалактаном – до 23 % ($p \leq 0,05$); гель Троксевазин – до 33 % ($p \leq 0,05$) от исходного уровня. Также в опытных группах регистрировали снижение отёчности хвоста после снятия лигатуры в сравнении с группой контроля: гель на основе нанобиокомпозита дигидрокверцетина с арабиногалактаном – до 4 % ($p \leq 0,05$), гель Троксевазин – до 12 % ($p \leq 0,05$) против 32 % ($p \leq 0,05$) в контрольной группе (рис. 1).

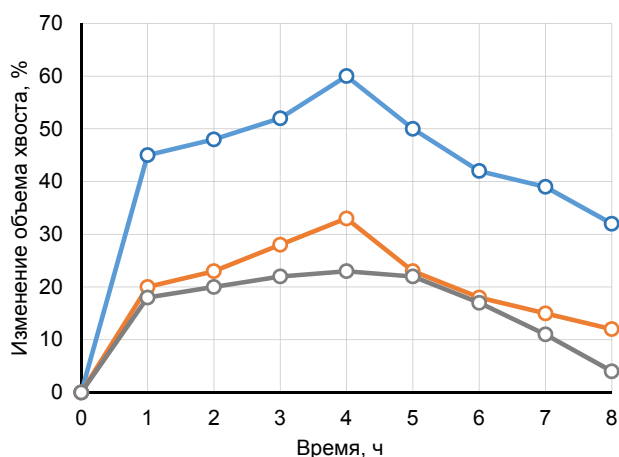


РИС. 1.
Усреднённые кривые динамики транссудации в хвосте крыс в эксперименте: тренд синего цвета – контрольная группа животных; тренд красного цвета – группа животных, у которых применялся гель Троксевазин; тренд серого цвета – группа животных, у которых применялся гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ

FIG. 1.
Average curves of the dynamics of extravasation in the tail of rats in the experiment: the trend in blue is the control group of animals; red trend – a group of animals in which Troxevasin gel was used; gray trend – a group of animals in which a gel based on a nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan was used

Следовательно, экспериментальный гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ обладает более высоким по сравнению с гелем Троксевазин венопротекторным (антитранссудативным) действием, в основе которого

лежит уменьшение проницаемости венозных сосудов и повышение тонуса их стенок.

При определении раздражающего действия фиксировали время рассасывания внутрикожного инфильтрата солевого волдыря, которое в норме составляет 55–72 мин. Известно, что при воспалительной реакции оно укорачивается до 12–20 мин. Данные исследования представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ НАНОБИОКОМПЗИТА ДКВ И АГ
TABLE 1
SAFETY DATA FOR A GEL BASED ON A NANOBIOCOMPOSITE OF DIHYDROQUERCETIN AND ARABINO GALACTAN

Группы животных	Время рассасывания внутрикожного инфильтрата, мин
Контрольная	55 ± 0,5
Гель на основе нанобиокомпозита АГ и ДКВ	50 ± 0,5
Гелевая основа	50 ± 0,5

На основании полученных данных, ввиду того, что во всех группах животных (контрольная, гель на основе АГ и ДКВ, гелевая основа) время рассасывания инфильтрата близко к норме, можно сделать вывод о том, что гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ не обладает раздражающим действием на кожу экспериментальных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе доклинического исследования, направленного на изучение безопасности и специфического действия геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ, содержащего в качестве вспомогательных компонентов карбомер 980, пропиленгликоль, триэтаноламин и воду очищенную, доказаны его высокая венопротективная активность в сравнении с официальным препаратом «Троксевазин гель» и отсутствие раздражающего действия.

Результаты, полученные в ходе эксперимента по доклиническому изучению геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ, указывают на перспективность применения данного геля с позиции эффективности и безопасности с целью профилактики и лечения ХВН и актуальность дальнейшего его изучения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудыкин М.Н. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2018; (3-4): 36-41. doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-36-41
2. Шевелева Н.И., Минбаева Л.С. Переменная пневмокомпрессия в лечении хронической венозной недостаточности. *Медицина и экология*. 2014; (3): 72.
3. Дунаевская С.С. Топическая терапия при комплексном лечении хронической венозной недостаточности. *Амбулаторная хирургия*. 2021; 18(2): 55-60. doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-55-60
4. Романова И.С., Кожанова И.Н. Клинико-фармакологическая характеристика флеботропных препаратов системного действия. *Медицинские новости*. 2018; (12): 291.
5. Воронков А.В., Гамзелева О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен. *Амбулаторная хирургия*. 2019; (1-2): 27-33. doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-27-33
6. Чеснокова Н.Н., Кононова С.В., Запорожская Л.И., Кудыкин М.Н. Исследование сегмента регионального рынка лекарственных препаратов для лечения и профилактики варикозной болезни нижних конечностей. *Медицинский альманах*. 2015; 4(39): 205-209.
7. Варикозное расширение вен нижних конечностей. клинические рекомендации Минздрава России. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/680_1 [дата доступа: 19.07.2022].
8. Кудыкин М.Н. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2018; (3-4): 36-41. doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-36-41
9. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В., Лобанов В.Н. Особенности фармакотерапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2016; (3-4): 11-15.
10. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Левчук А.А., Онучина Н.А. Изучение влияния условий экстракции на выход нативного дигидрокверцетина, содержащего более 97%(+)-2R3R-транс-изомера. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51(1): 39-41. doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-1-39-41
11. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы свойства и перспективы использования (обзор). *Химия растительного сырья*. 2003; (1): 27-34.
12. Nordmann H, Gulati OP. Hemodynamic studies in acute venous stasis edema in rats. *Experientia*. 1984; 40(4): 346-348. doi: 10.1007/BF01952543

Сведения об авторах

Ковальская Галина Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

Колмакова Елена Степановна – ассистент кафедры фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: elena_com85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5359-2199>

Лозовская Евгения Александровна – кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: molodegny31@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3851-128X>

Никифоров Сергей Борисович – доктор медицинских наук, заведующий научным отделом экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: telomer@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0486-9235>

REFERENCES

1. Kudykin MN. Management of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2018; (3-4): 36-41. (In Russ.). doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-36-41
2. Sheveleva NI, Minbaeva LS. Intermittent pneumatic compression in treatment of chronic venous insufficiency. *Medicine and Ecology*. 2014; (3): 72. (In Russ.).
3. Dunaevskaya SS. Topical therapy for complex treatment of chronic venous insufficiency. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2021; 18(2): 55-60. (In Russ.). doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-55-60
4. Romanova IS, Kozhanova IN. Clinical and pharmacological characteristics of systemic phlebotropic drugs. *Meditsinskie novosti*. 2018; (12): 291. (In Russ.).
5. Voronkov AV, Gamzeleva OYu. Review of modern phlebotropic preparations based on flavonoids as perspective endothelioprotectors in the treatment of chronic diseases of the veins. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2019; (1-2): 27-33. (In Russ.). doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-27-33
6. Chesnokova NN, Kononova SV, Zaporozhskaya LI, Kudykin MN. Study of segment of regional market of phlebotropic medicines for the treatment and prophylaxis of varicose disease of lower extremities (without ulcers and inflammations). *Medical Almanac*. 2015; 4(39): 205-209. (In Russ.).
7. Varicose veins of the lower extremities. Clinical guidelines of the Ministry of Health Care of the Russian Federation. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/680_1 [date of access: 19.07.2022]. (In Russ.).
8. Kudykin MN. Management of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2018; (3-4): 36-41. (In Russ.). doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-36-41
9. Bogachev VY, Boldin BV, Dzhennina OV, Lobanov VN. Peculiarities of drug therapy of lower extremities chronic venous insufficiency. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2016; (3-4): 11-15. (In Russ.).
10. Babkin VA, Ostroukhova LA, Levchuk AA, Onuchina NA. Influence of extraction conditions on the yield of native dihydroquercetin containing more than 97 % of (+)-2R,3R-trans isomer. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2017; 51(1): 39-41. (In Russ.). doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-1-39-41
11. Medvedeva EN, Babkin VA, Ostroukhova LA. Larch arabinogalactan properties and prospects for use (review). *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. 2003; (1): 27-34. (In Russ.).
12. Nordmann H, Gulati OP. Hemodynamic studies in acute venous stasis edema in rats. *Experientia*. 1984; 40(4): 346-348. doi: 10.1007/BF01952543

Артемяева Арина Викторовна – лаборант-исследователь научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: artemjewa.arina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8749-8187>

Information about the authors

Galina N. Kovalskaya – Dr. Sc. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Pharmacy, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

Elena S. Kolmakova – Teaching Assistant at the Department of Pharmacy, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: elena_com85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5359-2199>

Evgeniya A. Lozovskaya – Cand. Sc. (Vet.), Research Officer at the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: molodegny31@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3851-128X>

Sergey B. Nikiforov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: telomer@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0486-9235>

Arina V. Artyemyeva – Laboratory Research Assistant at the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: artemjewa.arina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8749-8187>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

АНАЛИЗ ВНУТРИГОДОВОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ГОРОДСКОЙ СРЕДЕ

Кравченко Н.А.¹,
Галёс Д.А.²,
Хакимова М.И.³,
Ботвинкин А.Д.¹

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

² ФГБУН Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 1, Россия)

³ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 51, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кравченко Наталья Александровна,
e-mail: tasha_v_gorode@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Распространение внебольничной пневмонии (ВП) у детей и взрослых взаимосвязано и обусловлено погодными-климатическими и социальными факторами.

Цель исследования. Оценка связи заболеваемости внебольничной пневмонией в разные сезоны года с расположением образовательных учреждений в городском поселении.

Методы. Проведено срезовое исследование пространственного распределения и сезонной динамики заболеваемости ВП за 2015 г. в сибирском городе численностью более 600 тыс. чел. С использованием ГИС проанализировано 787 случаев ВП среди детей дошкольного и школьного возраста и взрослых. Для статистической обработки на картах выделено 111 анализируемых территориальных единиц (АТЕ) площадью 250 м². Динамику заболеваемости во времени оценивали по неделям и сезонам года среди различных возрастных групп.

Результаты. Отмечена прямая умеренная корреляционная связь между числом зарегистрированных в течение года случаев ВП с количеством школ и дошкольных образовательных учреждений в АТЕ ($r = 0,59$; $p < 0,001$). АТЕ с наличием и отсутствием образовательных учреждений различались по числу эпидемических очагов ВП среди совокупного населения зимой и весной. Максимальное число случаев ВП среди детей и взрослых зарегистрировано во второй половине зимы (3–13-е недели), минимальное – в летние месяцы (25–34-е недели).

Заключение. ГИС-анализ подтверждает, что ВП чаще регистрировались среди совокупного населения на участках города с наличием образовательных учреждений. Установлена прямая умеренная корреляционная связь заболеваемости ВП детей и взрослых по неделям года. Статистически значимые различия числа случаев на участках с наличием и отсутствием образовательных учреждений отмечены в сезоны с более высокой заболеваемостью (осень и зима).

Ключевые слова: внебольничная пневмония, пространственно-временной анализ, геоинформационные системы, город

Статья получена: 21.02.2022

Статья принята: 09.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Кравченко Н.А., Галёс Д.А., Хакимова М.И., Ботвинкин А.Д. Анализ внутригодовой пространственной динамики заболеваемости внебольничной пневмонией в городской среде. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 219-227. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.25

ANALYSIS OF INTRA ANNUAL SPATIAL DYNAMICS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA INCIDENCE IN THE URBAN ENVIRONMENT

Kravchenko N.A.¹,
Galyos D.A.²,
Khakimova M.I.³,
Botvinkin A.D.¹

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

² V.B. Sochava Institute of Geography
of Siberian Branch RAS
(Ulan-Batorskaya str. 1, Irkutsk 664033,
Russian Federation)

³ Center for Hygiene and Epidemiology
in Irkutsk Region (Trilissera str. 51,
Irkutsk 664047, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya A. Kravchenko,
e-mail: tasha_v_gorode@mail.ru

ABSTRACT

Background. The spread of community-acquired pneumonia (CAP) in children and adults is interconnected and conditioned by natural, climatic and social factors.

The aim. To assess the relationship between the incidences of CAP in different seasons of the year with the location of educational institutions in the urban settlement.

Materials and methods. A cross-sectional study of the spatial distribution and seasonal dynamics of CAP cases in 2015 in a Siberian city with a population of more than 600 thousand people was carried out. Using GIS, 787 cases of CAP were analyzed among children of preschool and school age and adults. For statistical processing, 111 analyzed territorial units (ATUs) with an area of 250 m² each were allocated on the maps. The dynamics of morbidity was assessed by weeks and seasons of the year among different age groups.

Results. There was a direct moderate correlation between the number of CAP cases registered during the year with the number of schools and preschool educational institutions in ATU ($r = 0.59$; $p < 0.001$). ATUs with the presence and absence of educational institutions differed in the number of epidemic foci of CAP among the total population in winter and spring. The maximum number of cases of CAP among children and adults was registered in the second half of winter (weeks 3–13), the minimum – in the summer months (weeks 25–34).

Conclusions. GIS analysis confirms the more frequent registration of CAP diseases among the total population in urban areas with educational institutions. There was established a direct moderate correlation between the incidence of CAP in children and adults by weeks of the year. Statistically significant differences in the number of cases in areas with and without educational institutions were noted in seasons with a higher incidence (autumn and winter).

Key words: community-acquired pneumonia, spatiotemporal analysis, GIS, urban settlement

Received: 21.02.2022

Accepted: 09.06.2022

Published: 06.09.2022

For citation: Kravchenko N.A., Galyos D.A., Khakimova M.I., Botvinkin A.D. Analysis of intra annual spatial dynamics of community-acquired pneumonia incidence in the urban environment. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 219-227. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.25

АКТУАЛЬНОСТЬ

Внебольничная пневмония (ВП) – одна из наиболее широко распространённых нозологических форм и причин смерти, обусловленных микроорганизмами [1–3]. Патогенетическая связь пневмоний с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) верхних дыхательных путей различной этиологии оказывает существенное влияние на характер эпидемиологических проявлений ВП. В Российской Федерации эпидемиологический надзор за ВП введён с 2011 г. и сопряжён с надзором за гриппом и ОРИ [4–5]. Пандемия новой коронавирусной инфекции продемонстрировала важность этой работы и необходимость дальнейшего совершенствования мониторинга ВП и ОРИ [6, 7].

Во многих исследованиях показана синхронность сезонных подъёмов заболеваемости пневмониями и респираторными инфекциями верхних дыхательных путей [4, 8–10]. Однако пространственно-временная динамика заболеваемости ВП изучена недостаточно. Для этих целей перспективно использование геоинформационных систем (ГИС), занимающих важное место среди инструментов эпидемиологического надзора, благодаря возможности комбинировать пространственные и временные данные. Опубликованы данные об использовании ГИС-технологий для выявления территорий риска заболевания гриппом, корью и COVID-19 в условиях городов [11–13]. Аналогичные публикации по ВП единичны [14].

Известно, что наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности от ВП регистрируются в младших возрастных группах и среди пожилых людей [1, 8, 9]. Имеются многочисленные подтверждения сходства внутригодовой динамики заболеваемости детей и взрослых как ВП, так и ОРИ. Низкая инцидентность в летние месяцы и значительный рост этого показателя осенью и зимой объясняются как погодными-климатическими факторами, так и изменением характера социальных контактов населения [10]. Посещение образовательных учреждений детьми может служить одним из факторов риска заболевания взрослых и оказывать влияние на показатели заболеваемости совокупного населения. Это послужило рабочей гипотезой для данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка связи заболеваемости внебольничной пневмонией в различные сезоны года с расположением образовательных учреждений в городском поселении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено срезное исследование пространственно-временного распределения случаев ВП за 2015 г. в городе с населением 620 тыс. человек. Исследование выполнено по материалам, собранным до начала распространения новой коронавирусной инфекции. Выбор периода для исследования основан на ранее вы-

полненном анализе статистических данных по Иркутской области (2012–2016 гг.), накопленных за первые годы после введения системы эпидемиологического надзора за ВП. Показатели заболеваемости за 2015 г. наиболее близки к средним за указанный выше период [9]. Проведена сплошная выборка случаев ВП из формы № 060/у «Журнал учёта инфекционных заболеваний» в одном из административных округов г. Иркутске за 2015 г. ($n = 865$), что составило 22,6 % от общего числа случаев, зарегистрированных в городе. В округе проживает примерно четвертая часть населения Иркутска. Выбор территории в пределах города определялся сравнительно однотипной среднеэтажной застройкой территории округа; частный сектор и здания повышенной этажности представлены минимально. После исключения записей с дефектами данные отсортировали по неделям года и возрастным группам: 0–6 лет («дошкольники»), 7–17 лет («школьники»), 18 лет и старше (взрослые). В пространственный анализ включено 783 эпидемических очага по месту проживания заболевших. Персональные данные в процессе исследования не раскрывались. Для анализа сезонной динамики случаев ВП в Иркутской области в целом дополнительно использовали данные оперативной формы «Мониторинг за внебольничными пневмониями за 2015 г.», заполненной в соответствии с СП 3.1.2.3116-13.

Для характеристики пространственно-временной динамики использован ГИС-анализ. По адресам места регистрации заболевших (улица, номер дома) проведено геокодирование с использованием данных OpenStreetMap [15] и сформирована таблица (AdrOktRay_1 pnt), на основе которой с помощью программы MapInfo [16] построены растровые карты в масштабе 1 : 40 000 с распределением случаев ВП по четырём сезонам года. На карты, кроме случаев заболевания, дополнительно нанесены точки расположения школ и дошкольных образовательных учреждений (ДОУ) по данным официального сайта администрации г. Иркутска [17]. Для количественного анализа этих данных карты разбиты на квадратные сектора – АТЕ площадью по 250 м² ($n = 111$). Статистический анализ связи пространственного распределения случаев ВП с локализацией образовательных учреждений проводили по секторам путём расчёта критерия Хи-квадрат (χ^2) и уравнения регрессии. Динамику числа заболевших по неделям года в разных возрастных группах оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена. Для оценки различий рассчитаны доверительные интервалы с уровнем статистической значимости 95 % (95% ДИ). Расчёты выполнены с помощью программы Медстатистика.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе пространственного распределения случаев ВП выявлена выраженная неравномерность и зависимость от локализации образовательных учреждений. Среднее число случаев заболевания на 1 АТЕ составило

7,0 (6,0–8,0). АТЕ с числом случаев ВП ниже и выше доверительных интервалов средней величины различались по наличию или отсутствию в них образовательных учреждений. Эпидемические очаги ВП чаще регистрировались в АТЕ с двумя и более образовательными учреждениями (в среднем 19,0 случаев на 1 АТЕ) (рис. 1).

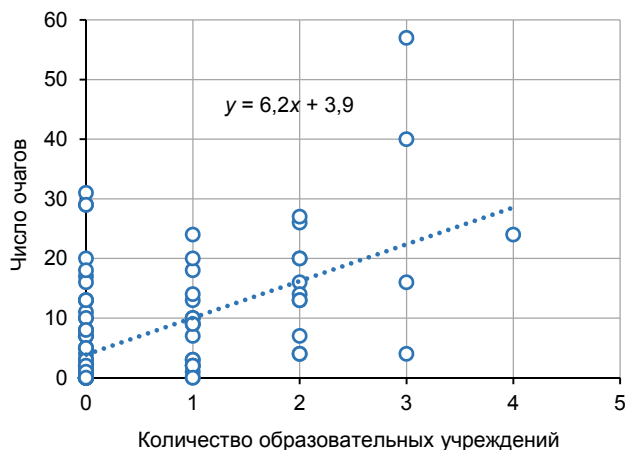


РИС. 1. Связь числа эпидемических очагов внебольничной пневмонии и количества образовательных учреждений в анализируемых территориальных единицах (пунктиром обозначена линия регрессии)

FIG. 1. Correlation between the number of epidemic foci and the number of educational institutions in the analyzed territorial units (the dotted line indicates the regression line)

Коэффициент корреляции числа зарегистрированных в течение года случаев ВП с количеством школ и ДОО составил $r = 0,59$ ($p < 0,001$) – для всех АТЕ на анализируемом участке, и $r = 0,49$ ($p < 0,001$) – за вычетом АТЕ, в которых заболевания не зарегистрированы.

Распределение числа заболевших ВП на анализируемой территории по неделям года было типичным: максимальное число случаев среди совокупного населения зарегистрировано во второй половине зимы (3–13-е недели), минимальное – в летние месяцы (25–34-е недели). Летом регистрировались лишь спорадические заболевания детей и подростков, но после начала учебного года число заболевших увеличилось как среди дошкольников, так и среди детей школьного возраста, что сопровождалось ростом общего числа случаев (рис. 2). Аналогичная сезонная динамика прослеживается по областным статистическим данным (рис. 3).

Отмечена прямая слабая корреляционная связь заболеваемости детей дошкольного ($r = 0,25$; $p = 0,07$) и школьного возраста ($r = 0,28$; $p = 0,04$) с заболеваемостью взрослых в выбранном для анализа административном округе г. Иркутска и прямая умеренная связь в Иркутской области в целом ($r = 0,39$; $p = 0,004$ и $r = 0,52$; $p < 0,001$ соответственно). Среднее число эпидемических очагов в АТЕ с наличием образовательных учреждений и без них статистически значимо различалось зимой и весной; летом при низких показателях заболеваемости различия были статистически не значимы, но осенью число очагов начинало нарастать (рис. 4 и 5).

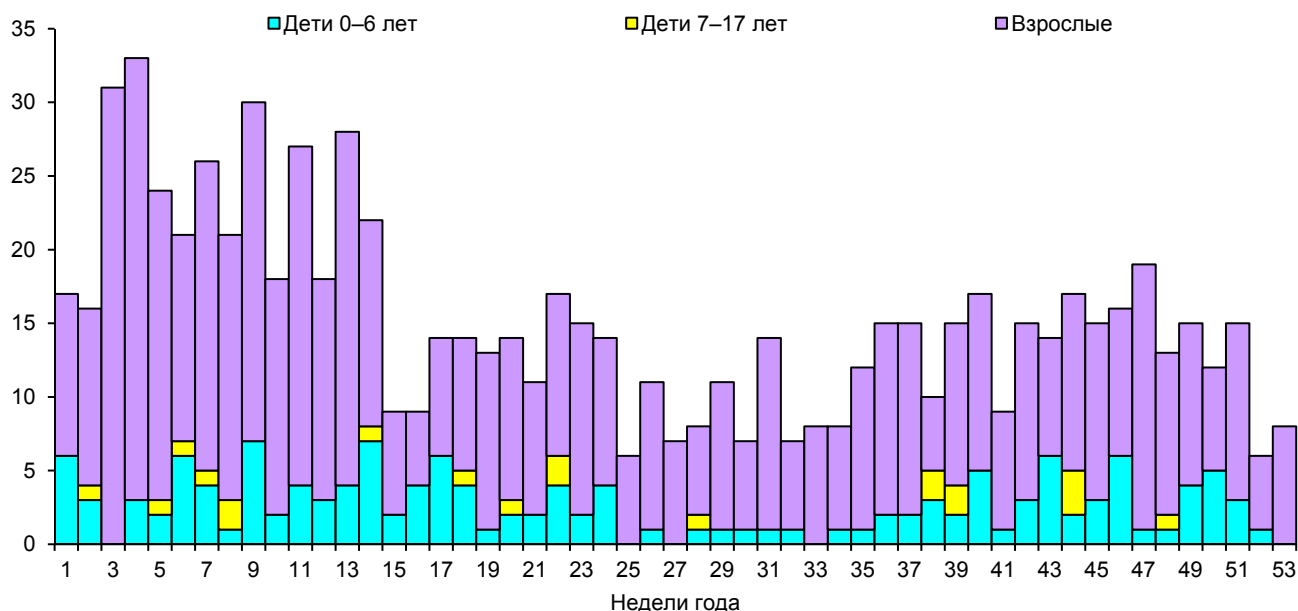


РИС. 2. Число случаев внебольничной пневмонии в разных возрастных группах по неделям года в анализируемом районе г. Иркутска (22-я и 36-я недели – конец и начало учебного года в школах)

FIG. 2. The number of cases of community-acquired pneumonia in different age groups by week of the year in the analyzed area of the city of Irkutsk (weeks 22 and 36 – the end and beginning of the school year in schools)

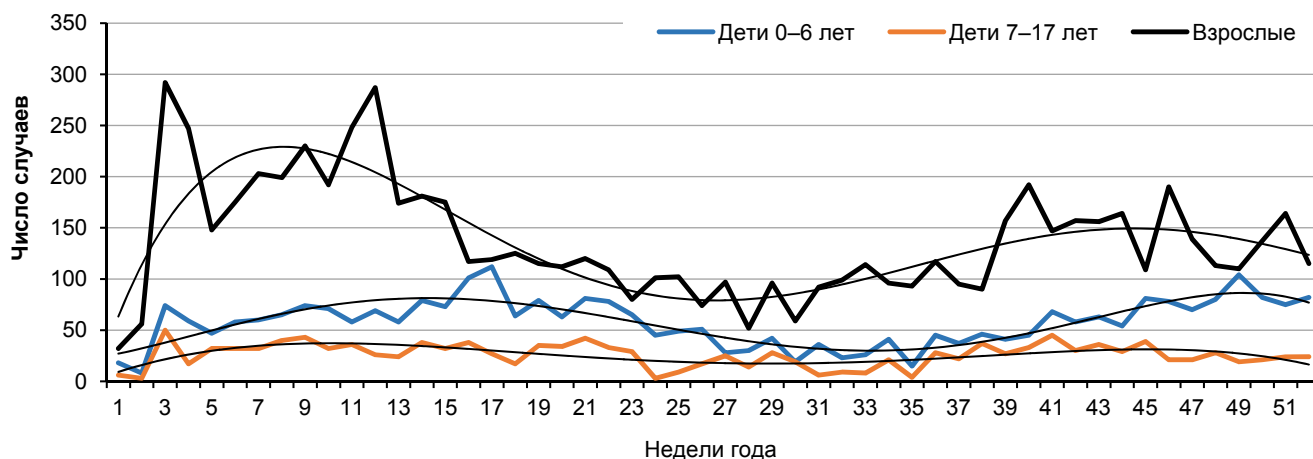


РИС. 3.
Число зарегистрированных случаев внебольничной пневмонии в разных возрастных группах по неделям года в Иркутской области (полиномиальные тенденции $\times 5$)

FIG. 3.
The number of registered cases of community-acquired pneumonia in different age groups by week of the year in the Irkutsk region (polynomial trends $\times 5$)

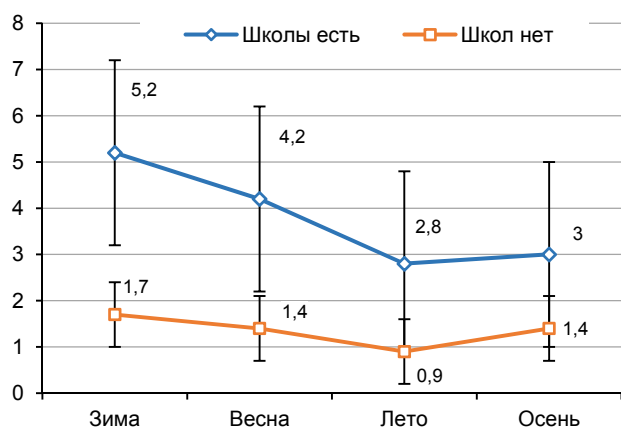


РИС. 4.
Среднее число эпидемических очагов внебольничной пневмонии в анализируемых территориальных единицах с наличием и отсутствием школ по сезонам года (с 95% ДИ)

FIG. 4.
The average number of epidemic foci of community-acquired pneumonia in the analyzed territorial units with the presence and absence of schools by season (with 95% CI)

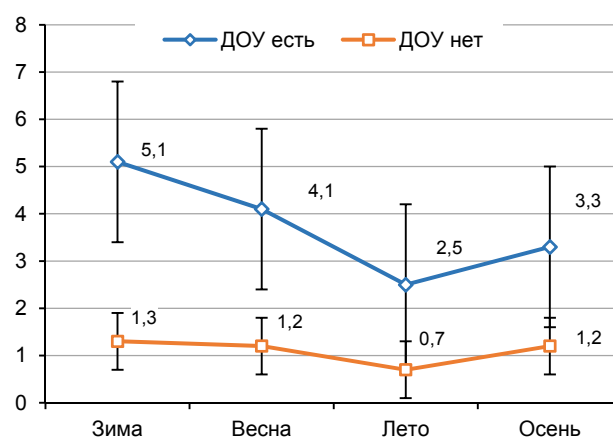


РИС. 5.
Среднее число эпидемических очагов внебольничной пневмонии в анализируемых территориальных единицах с наличием и отсутствием дошкольных образовательных учреждений по сезонам года (с 95% ДИ)

FIG. 5.
The average number of epidemic foci of community-acquired pneumonia in the analyzed territorial units with the presence and absence of preschool educational institutions by season (with 95% CI)

Подготовлена серия картограмм по четырём сезонам года для визуальной оценки пространственно-временной динамики заболеваний ВП в различных возрастных группах (см. рис. 6, 7).

При анализе списков выявлено 9 эпидемических очагов с двумя случаями ВП в одной семье, в том числе в двух очагах первыми заболели дети, а затем взрослые. Индекс очаговости низкий (1,01).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования связь пространственной динамики заболеваемости ВП с размещением

школ и ДОУ в черте города визуализирована с помощью современных картографических методов и подтверждена статистически. При этом использованы открытые источники информации. Формально цель исследования достигнута. Но остаётся не вполне ясным вопрос – с чем это связано? Возможно, образовательные учреждения размещены на участках городской застройки с более высокой плотностью населения, так как для анализа были использованы абсолютные, а не относительные показатели заболеваемости. Опубликованы данные о том, что в период распространения COVID-19 в РФ наблюдалась слабая прямая корреляционная связь заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних и нижних дыхатель-

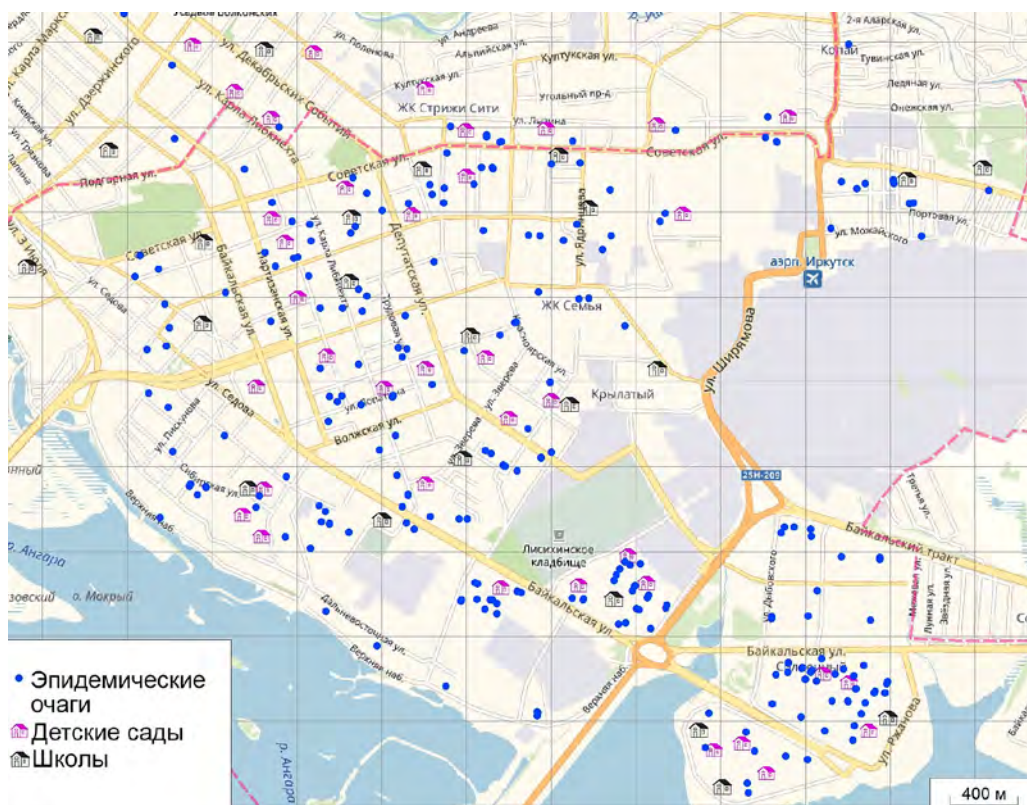


РИС. 6.
 Пространственное распределение эпидемических очагов внебольничной пневмонии в анализируемом районе г. Иркутска в зимний период 2015 г. (1–10-е и 50–53-е недели)

FIG. 6.
 Spatial distribution of epidemic foci of community-acquired pneumonia in the analyzed area of the city of Irkutsk in winter 2015 (weeks 1–10 and 50–53)

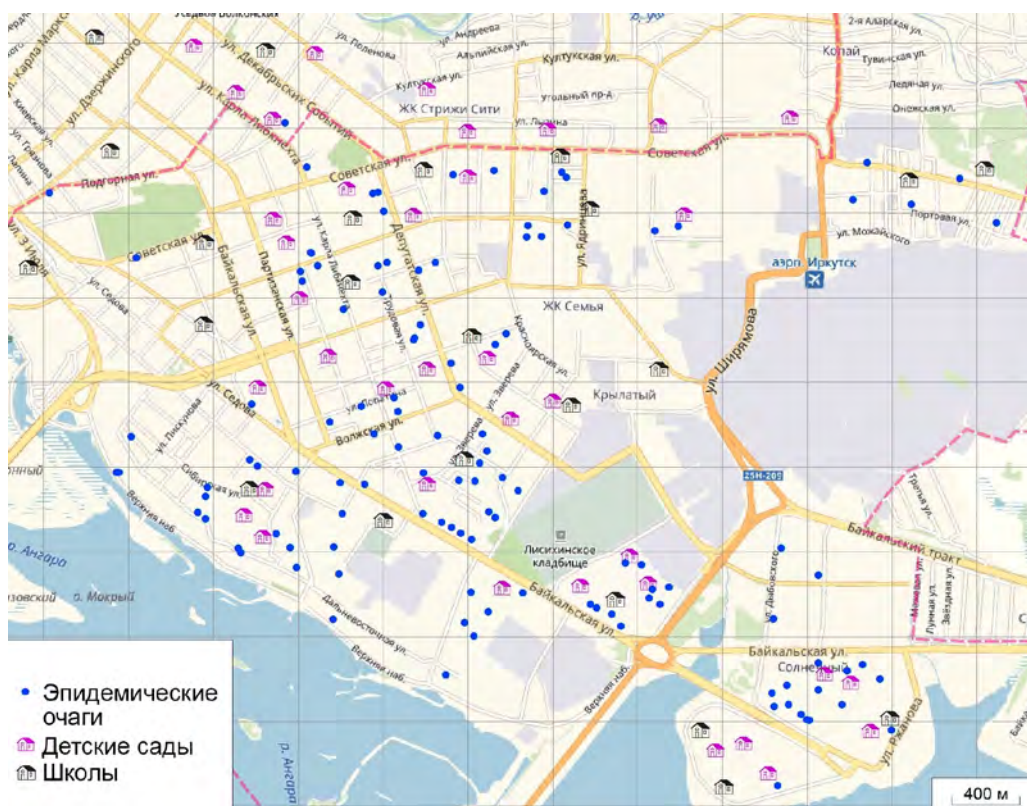


РИС. 7.
 Пространственное распределение эпидемических очагов внебольничной пневмонии в анализируемом районе г. Иркутска в летний период 2015 г. (24–36-е недели)

FIG. 7.
 Spatial distribution of epidemic foci of community-acquired pneumonia in the analyzed area of the city of Irkutsk in the summer of 2015 (weeks 24–36)

ных путей с численностью населения в регионах [6]. В нашем распоряжении не было данных о числе людей, проживающих в каждой АТЕ. Опубликованы эпидемиологические исследования, в которых неравномерность размещения населения в городской черте принималась во внимание. Указывалось также на возможность искажения истинной картины пространственного распределения случаев заболевания из-за учёта заболеваемости по месту регистрации граждан, а не по месту их фактического проживания и, тем более, не по месту заражения [12, 13].

По нашим данным наблюдались сезонные колебания степени статистической значимости различий заболеваемости ВП на участках городской застройки вблизи образовательных учреждений и на удалении от них. Косвенно на связь сезонных изменений заболеваемости совокупного населения с размещением образовательных учреждений указывает корреляционная связь внутригодовой динамики заболеваемости ВП детей и взрослых. Известно, что начало посещения школ и ДОУ после окончания летнего отдыха служит значимым фактором «перемешивания» населения, с которым связаны сезонные подъёмы респираторных инфекций [10]. Индекс очаговости по результатам нашего исследования оказался низким, но этот показатель относится только к случаям ВП. Значительно чаще в семейных очагах регистрируются множественные случаи ОРВИ верхних дыхательных путей, которые не были включены в анализ.

Несмотря на указанные выше ограничения, полученные результаты подтверждают связь заболеваемости ВП с определёнными участками городской среды, которые могут различаться не только по расположению образовательных учреждений, но и по другим параметрам, определяющим условия жизни населения. Например, с помощью ГИС-технологий показана пространственная связь заболеваемости гриппом с местами проведения массовых мероприятий [11] и заболеваемости COVID-19 с расположением медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь этой категории больных [12]. В единственном исследовании, посвящённом изучению пространственной неравномерности распространения ВП в условиях города, которое нам удалось обнаружить, установлена связь заболеваемости детского населения с социально неблагополучными городскими кварталами [14]. Анализ опубликованных данных с описанием эпидемиологии ВП показывает, что пространственный анализ обычно ограничивается констатацией различий отдельных стран и регионов по показателям инцидентности [1–3]. В статье представлен опыт применения ГИС для более детального пространственно-временного анализа заболеваемости ВП, который может быть полезным при проведении дальнейшего изучения связи этой патологии с острыми респираторными инфекциями и социальными факторами. Практическое значение такого подхода связано с разработкой профилактических программ и планированием иммунопрофилактики ОРВИ и ВП в различных группах населения [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена выраженная неравномерность и связь пространственного распределения случаев ВП с локализацией школ и дошкольных образовательных учреждений в городской застройке. Число зарегистрированных случаев возрастало на участках с двумя и более образовательными учреждениями. Статистически значимые различия отмечены осенью и зимой в сезоны с более высокой заболеваемостью. Установлена прямая умеренная корреляционная связь заболеваемости ВП детей и взрослых по неделям года в целом в Иркутской области, в пределах анализируемой части г. Иркутска связь была слабой и статистически не значимой.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018; 90(1): 22-26. doi: 10.17116/terarkh201890122-26
2. Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76(1): 28-42. doi: 10.15690/vramn1404
3. Sun Y, Li H, Pei Z, Wang S, Feng J, Xu L, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: A national population-based study. *Vaccine*. 2020; 38(52): 8362-8370. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.004
4. Салтыкова Т.С., Жигарловский Б.А., Брико Н.И., Вязовиченко Ю.В. Эпидемиологические параллели внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ в г. Москве. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020; 98(3): 6-12. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-3-6-12
5. Надеев А.П., Козяев М.А., Абышев А.А., Чеканов М.Н., Блажитко Е.М., Пешкова И.В. и др. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клиничко-морфологические параллели. *Journal of Siberian Medical Science*. 2019; (4): 20-29. doi: 10.31549/2542-1174-2019-4-20-29
6. Пшеничная Н.Ю., Журавлев Г.Ю., Лизинфельд И.А., Акимкин В.Г., Морозова Н.С., Малеев В.В. Влияние численности населения и географических факторов на заболеваемость острыми респираторными инфекциями в I полугодии 2020 г. в регионах Российской Федерации в период пандемии COVID-19. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021; 11(2): 6-12. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.6-12
7. Fishman JA. The epidemiology of community-acquired respiratory viruses during the SARS-CoV-2 pandemic. *Am J Transplant*. 2020; 20(12): 3680. doi: 10.1111/ajt.16382
8. Кошкарина Е.А., Ковалишена О.В., Кучеренко Н.С., Садыкова Н.А., Шарабакина М.А., Благоднарова А.С. Современная эпидемиологическая характеристика заболеваемости внебольничными пневмониями. *Медицинский альманах*. 2018; 4(55): 86-89. doi: 10.21145/2499-9954-2018-4-86-89

9. Кравченко Н.А., Гаврилова Т.А., Васильева Е.И., Ботвинкин А.Д. Результаты внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний на региональном уровне (по материалам Иркутской области). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; 3(73): 42-46. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.42-46

10. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Карвянская Т.Н., Бутакова Л.В. и др. Внутригодовая динамика уровней носительства пневмококка и заболеваемости внебольничной пневмонией в г. Хабаровске в 2015 году. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; (62): 16-21. doi: 10.12737/23245

11. Слись С.С., Ковалев Е.В., Ненадская С.А., Водопьянов А.С. Использование геоинформационных систем для оперативного эпидемиологического анализа заболеваемости гриппом на территории г. Ростов-на-Дону, в том числе при проведении массовых мероприятий. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10(3): 57-61. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-3-57-61

12. Блох А.И., Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Михайлова О.А., Фёдоров А.С., Санников А.В. и др. Геоинформационные системы как инструмент изучения неравномерности распределения случаев COVID-19 в городских условиях. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(2): 16-23. doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-16-23

13. Асатрян М.Н., Герасимук Э.Р., Струков Д.Р., Шмыр И.С., Вехов А.О., Ершов И.Ф. и др. Разработка программных инструментов, основанных на мультиагентном моделировании и реализованных в геоинформационной системе нового поколения, для решения эпидемиологических задач. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(4): 468-480. doi: 10.36233/0372-9311-130

14. Pina JC, Alves LS, Arroyo LH, Arcêncio RA, Gondim EC, Furtado MCC, et al. Using geo-spatial analysis for assessing the risk of hospital admissions due to community-acquired pneumonia in under-5 children and its association with socially vulnerable areas (Brazil). *BMC Pediatr*. 2020; 20(1): 502. doi: 10.1186/s12887-020-02398-x

15. Бесплатные карты на основе данных OpenStreetMap. URL: <https://gisinfo.ru> [дата доступа: 10.12.2021].

16. ГИС-сервер, версия 10. URL: <https://yandex.ru/maps> [дата доступа: 10.12.2021].

17. Департамент образования администрации г. Иркутска. URL: <https://eduirk.ru> [дата доступа: 14.12.2021].

18. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.Л., Манаков Л.Г. и др. Пневмония: региональный опыт организации профилактических программ. *Терапевтический архив*. 2016; 88(8): 87-92. doi: 10.17116/terarkh201688887-92

3. Sun Y, Li H, Pei Z, Wang S, Feng J, Xu L, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: A national population-based study. *Vaccine*. 2020; 38(52): 8362-8370. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.004

4. Saltykova TS, Zhigarlovskij BA, Briko NI, Vjazovichenko JuV. Epidemiological parallels of community-acquired pneumonia, influenza and SARS in Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(3): 6-12. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-3-6-12

5. Nadeev AP, Kozjaev MA, Abyshev AA, Chekanov MN, Blagitko EM, Peshkova IV, et al. Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and clinical and morphological parallels. *Journal of Siberian Medical Science*. 2019; (4): 20-29. (In Russ.). doi: 10.31549/2542-1174-2019-4-20-29

6. Pshenichnaya NJu, Zhuravlev GJu, Lizinfeld IA, Akimkin VG, Morozova NS, Maleev VV. Influence of population and geographical factors on the incidence of acute respiratory infections in the first half of 2020 in the regions of the Russian Federation during the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2021; 11(2): 6-12. (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.6-12

7. Fishman JA. The epidemiology of community-acquired respiratory viruses during the SARS-CoV-2 pandemic. *Am J Transplant*. 2020; 20(12): 3680. doi: 10.1111/ajt.16382

8. Koshkarina EA, Kovalishena OV, Kucherenko NS, Sadykova NA, Sharabakina MA, Blagonravova AS. Modern epidemiological characteristics of the incidence of community-acquired pneumonia. *Medical Almanac*. 2018; 4(55): 86-89. (In Russ.). doi: 10.21145/2499-9954-2018-4-86-89

9. Kravchenko NA, Gavrilova TA, Vasilyeva EI, Botvinkin AD. The results of the introduction of the system of epidemiological monitoring of pneumonia at the regional level (based on the materials of the Irkutsk region). *Pacific Medical Journal*. 2018; 3(73): 42-46. (In Russ.). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.42-46

10. Bondarenko AP, Shmylenko VA, Trocenko OE, Zaytseva TA, Karavyanskaya TN, Butakova LV, et al. Intra-annual dynamics of the levels of pneumococcal carriage and incidence of community-acquired pneumonia in Khabarovsk in 2015. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016; (62): 16-21. (In Russ.). doi: 10.12737/23245

11. Slis SS, Kovalev EV, Nenadskaya SA, Vodopyanov AS. The use of geographic information systems for the operational epidemiological analysis of the incidence of influenza in the city of Rostov-on-Don, including during public events. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019; 10(3): 57-61. (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-3-57-61

12. Blokh AI, Penyevskaya NA, Rudakov NV, Mihaylova OA, Fedorov AS, Sannikov AV, et al. Geoinformation systems as a tool for studying the uneven distribution of COVID-19 cases in urban environments. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(2): 16-23. (In Russ.). doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-16-23

13. Asatryan MN, Gerasimuk ER, Strukov DR, Shmyr IS, Vekhov AO, Ershov IF, et al. Development of software tools based on multi-agent modeling and implemented in a new generation geoinformation system for solving epidemiological problems. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021; 98(4): 468-480. (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-130

14. Pina JC, Alves LS, Arroyo LH, Arcêncio RA, Gondim EC, Furtado MCC, et al. Using geo-spatial analysis for assessing the risk of hospital admissions due to community-acquired pneumonia

REFERENCES

1. Bilichenko TN, Chuchalin AG. Incidence and acute respiratory viral infections, pneumonia mortality of the population of Russia and vaccinal prevention. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90(1): 22-26. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh201890122-26

2. Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal infection in the Russian Federation: State of the problem. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021; 76(1): 28-42. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1404

in under-5 children and its association with socially vulnerable areas (Brazil). *BMC Pediatr.* 2020; 20(1): 502. doi: 10.1186/s12887-020-02398-x

15. *Free maps based on data OpenStreetMap.* URL: <https://gisinfo.ru> [date of access: 10.12.2021].

16. *GIS web server.* URL: <https://yandex.ru/maps> [date of access: 10.12.2021].

17. *Department of Education of the Administration of Irkutsk.* URL: <https://eduirk.ru> [date of access: 14.12.2021]. (In Russ.).

18. Chuchalin AG, Onishhenko GG, Kolosov VP, Kurganova OP, Tezиков NL, Manakov LG, et al. Pneumonia: Regional experience in organizing preventive programs. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016; 88(8): 87-92. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh201688887-92

Сведения об авторах

Кравченко Наталья Александровна – ассистент кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tasha_v_gorode@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9839-6629>

Галёс Дмитрий Анатольевич – ведущий инженер лаборатории картографии, геоинформатики и дистанционных методов, ФГБУН Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, e-mail: d.gales@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001>

Хакимова Марьяна Ивановна – заведующая эпидемиологическим отделом, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Иркутской области», e-mail: epid@sesoirk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2674-3242>

Ботвинкин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1324-7374>

Information about the authors

Natalya A. Kravchenko – Teaching Assistant at the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University, e-mail: tasha_v_gorode@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9839-6629>

Dmytry A. Galyos – Leading Engineer of the Laboratory of Cartography, Geoinformatics and Remote Methods, V.B. Sochava Institute of Geography of Siberian Branch RAS, e-mail: d.gales@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001>

Maryana I. Khakimova – Head of the Epidemiology Department, Center for Hygiene and Epidemiology in Irkutsk Region, e-mail: epid@sesoirk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2674-3242>

Aleksandr D. Botvinkin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2674-3242>

Формат А4 (60×84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 25.08.2022.
Подписано в печать 31.08.2022, дата выхода в свет 06.09.2022.
Печ. л. 28,5. Усл. печ. л. 26,5. Уч. изд. л. 21,4. Зак. 042-22. Тир. 500.

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com

