



Научно-практический
рецензируемый журнал

Учредитель и издатель —
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет»*

Зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор) 06.06.2016.
Регистрационный № ФС 77-65957.
ISSN 2500-1388 (Print)
ISSN 2618-754X (Online)

Периодичность: 4 номера в год.
Установочный тираж: 1000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.innoscience.ru
Открытый доступ к архивам и текущим номерам.

Прием статей в журнал:
www.innoscience.ru/for-authors/online
Правила публикации авторских материалов:
www.innoscience.ru/for-authors

Информация о подписке:
подписной индекс 94282
(каталог «Пресса России»)

Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций журнала
«Наука и инновации в медицине»
возможна только с письменного
разрешения издательства.

В журнале публикуются статьи
по следующим группам специальностей**:

14.01.00 — клиническая медицина;
14.02.00 — профилактическая медицина;
14.03.00 — медико-биологические науки.

** Перечень специальностей в рамках групп —
на сайте журнала www.innoscience.ru

Адрес издательства: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
Тел.: + 7 (846) 333 61 35.
E-mail: edition@innoscience.ru

Выпускающий редактор: Стефанская А.В.
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Переводчик: Борисова Н.В.

Корректор: Чайникова И.Н.

Дизайн, верстка: Овчинникова Т.И.

Модератор сайта: Богатов А.В.

Подписано в печать: 20.09.2020.
Отпечатано: ООО ДП «DSM»,
ул. Верхне-Карьерная, 3а, г. Самара.

*С 2015 г. СамГМУ — координатор
научно-образовательного медицинского
кластера «Нижеволжский»

© Наука и инновации в медицине

Главный редактор

Котельников Г.П. (СамГМУ, Самара, Россия)

Заместители главного редактора

Давыдкин И.Л. (СамГМУ, Самара, Россия)

Колсанов А.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Научный редактор

Золотовская И.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ответственный секретарь

Суслин С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Международная редакционная коллегия

Бабанов С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Байриков И.М. (СамГМУ, Самара, Россия)

Бекмухамбетов Е.Ж. (ЗКМУ, Актобе, Казахстан)

Белов Ю.В. (РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского, Москва, Россия)

Винников Д.В. (КазНМУ, Алматы, Республика Казахстан)

Волова Л.Т. (СамГМУ, Самара, Россия)

Дрекслер М. (университет Бен-Гуриона, Израиль)

Дупляков Д.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Елисеев Ю.Ю. (СГМУ, Саратов, Россия)

Каплан А.Я. (МГУ, Москва, Россия)

Каримов Ш.И. (ТМА, Ташкент, Узбекистан)

Кирк О. (университет Копенгагена, Дания)

Киселев А.Р. (СГМУ, Саратов, Россия)

Козлов С.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Котовская Ю.В. (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия)

Куркин В.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Лебедев М.А. (университет Дьюка, Дарем, США)

Лихтенберг А. (клиника университета, Дюссельдорф, Германия)

Мареев О.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Маслякова Г.Н. (СГМУ, Саратов, Россия)

Норкин И.А. (СГМУ, Саратов, Россия)

Повереннова И.Е. (СамГМУ, Самара, Россия)

Подлекарева Д.Н. (университет Копенгагена, Дания)

Суздальцев А.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ткачева О.Н. (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия)

Фаризон Ф. (Сент-Этьен, Франция)

Шапкин Ю.Г. (СГМУ, Саратов, Россия)

Шарафутдинова Н.Х. (БГМУ, Уфа, Россия)

Щастный А.Т. (ВГМУ, Витебск, Белоруссия)



Peer-reviewed Journal
of Research and Practice

Founder and Publisher —
Samara State Medical University*

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor) 06.06.2016.
Registration number FS 77-65957.
ISSN 2500-1388 (Print)
ISSN 2618-754X (Online)

Publication frequency: quarterly.

Circulation: 1000

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme
Examinations Board (VAK)

All issues are in full-text format
and can be found on-line in Scientific
Electronic Library: www.elibrary.ru
Journal archive: www.innoscience.ru
Archive and current issues have open access.

Articles submission:
www.innoscience.ru/for-authors/online
Publication policies:
www.innoscience.ru/for-authors

The reproduction of the content of the Journal
"Science and Innovations in Medicine"
is not allowed without the prior
permission in writing of the Publisher.

Address: 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
Tel.: + 7 (846) 333 61 35.
E-mail: edition@innoscience.ru

Managing Editor: Alla V. Stefanskaya
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Translator: Natal'ya V. Borisova

Proofreader: Inna N. Chainikova

Design and page layout: Tat'yana I. Ovchinnikova

Website moderator: Andrei V. Bogatov

Passed for printing: 20.09.2020.

Printed by: OOO DP "DSM",
3a Verkhne-Kar'ernaya st., Samara.

*Since 2015 Samara State Medical University
is the coordinator of the scientific
and educational medical
cluster "Nizhnevolzhskiy"

© Science and Innovations in Medicine

Editor-in-Chief

Gennadii P. Kotel'nikov (SamSMU, Samara, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Igor L. Davydkin (SamSMU, Samara, Russia)

Aleksandr V. Kolsanov (SamSMU, Samara, Russia)

Science Editor

Irina A. Zolotovskaya (SamSMU, Samara, Russia)

Executive Secretary

Sergei A. Suslin (SamSMU, Samara, Russia)

International Editorial Board

Sergei A. Babanov (SamSMU, Samara, Russia)

Ivan M. Bairikov (SamSMU, Samara, Russia)

Erbol Z. Bekmukhambetov (ZKMU, Aktobe, Kazakhstan)

Yurii V. Belov (Petrovsky Russian Research
Centre of Surgery, Moscow, Russia)

Denis V. Vinnikov (KazNMU, Almaty, Kazakhstan)

Larisa T. Volova (SamSMU, Samara, Russia)

Michael Drexler (Ben-Gurion University, Israel)

Dmitrii V. Duplyakov (SamSMU, Samara, Russia)

Yurii Yu. Eliseev (SSMU, Saratov, Russia)

Aleksandr Ya. Kaplan (MSU, Moscow, Russia)

Shavkat I. Karimov (TMA, Tashkent, Uzbekistan)

Ole Kirk (University of Copenhagen, Denmark)

Anton R. Kiselev (SSMU, Saratov, Russia)

Sergei V. Kozlov (SamSMU, Samara, Russia)

Yuliya V. Kotovskaya (Pirogov RNRMU, Moscow, Russia)

Vladimir A. Kurkin (SamSMU, Samara, Russia)

Mikhail A. Lebedev (Duke University, Durham, USA)

Artur Likhtenberg (University Hospital, Dusseldorf, Germany)

Oleg V. Mareev (SSMU, Saratov, Russia)

Galina N. Maslyakova (SSMU, Saratov, Russia)

Igor A. Norkin (SSMU, Saratov, Russia)

Irina E. Poverennova (SamSMU, Samara, Russia)

Daria N. Podlekareva (University of Copenhagen, Denmark)

Aleksei A. Suzdal'tsev (SamSMU, Samara, Russia)

Ol'ga N. Tkacheva (Pirogov RNRMU, Moscow, Russia)

Frédéric Farizon (University Jean Monnet, Saint-Étienne, France)

Yurii G. Shapkin (SSMU, Saratov, Russia)

Nazira Kh. Sharafutdinova (BSMU, Ufa, Russia)

Aleksandr T. Shchastnyi (VSMU, Vitebsk, Belarus)

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ		GERONTOLOGY AND GERIATRICS	
А.Н. Волобуев, П.И. Романчук Об одной особенности постановки диагноза «первичная артериальная гипертония» у старших возрастных групп	148	Andrei N. Volobuev, Petr I. Romanchuk A specific feature of the diagnosis of primary arterial hypertension in elderly patients	
ГИГИЕНА		HYGIENE	
О.В. Сазонова, К.Н. Дабуров, Д.О. Горбачев, Л.М. Бородина, М.Ю. Гаврюшин, Р.Н. Шарифов, О.Б. Рахмоналиев Изучение соблюдения принципов рационального питания различными профессиональными группами, проживающими в Российской Федерации и Республике Таджикистан	154	Olga V. Sazonova, Komil N. Daburov, Dmitrii O. Gorbachev, Lyubov M. Borodina, Mikhail Yu. Gavryushin, Radzhabali N. Sharifov, Orzu B. Rakhmonaliev Study of compliance to rational nutrition in various professional groups living in the Russian Federation and the Republic of Tajikistan	
Н.А. Скоблина, С.В. Маркелова, Ф.У. Козырева, М.Б. Булацева, Г.А. Гончарова, В.В. Дроздовская, А.С. Кондрашкина Изучение использования электронных устройств студентами-медиками в транспорте и оценка риска их использования	159	Natalya A. Skoblina, Svetlana V. Markelova, Fatima U. Kozyreva, Madina B. Bulatseva, Galina A. Goncharova, Viktoria V. Drozdovskaya, Anastasiya S. Kondrashkina The use of electronic devices in transport by medical students: Risks assessment	
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ		DIAGNOSTIC RADIOLOGY, RADIATION THERAPY	
А.П. Фраерман, А.В. Яриков, А.О. Котельников, И.И. Смирнов, В.А. Леонов, М.В. Хомченков, О.А. Перльмуттер, А.Г. Соснин Сегментарная нестабильность в поясничном отделе позвоночника при дегенеративно-дистрофических заболеваниях	164	Aleksandr P. Fraerman, Anton V. Yarikov, Aleksandr O. Kotelnikov, Igor I. Smirnov, Vasilii A. Leonov, Maksim V. Khomchenkov, Olga A. Perlmutter, Andrei G. Sosnin Lumbar spine segmental instability in degenerative spine conditions	
А.В. Яриков, А.Ю. Ермолаев, В.А. Леонов, А.А. Калинин, А.П. Фраерман, А.И. Астахов, Ю.В. Руднев Комплексная нейровизуализация черепно-мозговой травмы: рентгенография и компьютерная томография	170	Anton V. Yarikov, Anton Yu. Ermolaev, Vasilii A. Leonov, Aleksandr A. Kalinkin, Aleksandr P. Fraerman, Aleksei I. Astakhov, Yurii V. Rudnev Complex neuroimaging of traumatic brain injury: radiography and computed tomography	
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ		PUBLIC HEALTH AND HEALTH SERVICE	
С.Ю. Ломаков Оснащенность учреждений здравоохранения лучевым диагностическим оборудованием для обследования онкологических пациентов	176	Sergei Yu. Lomakov Availability of radiation diagnostic equipment for examination of cancer patients in healthcare institutions	
ОНКОЛОГИЯ		ONCOLOGY	
А.Е. Орлов, А.Г. Габриелян, О.И. Каганов, М.А. Постников, Д.А. Трунин, Ю.Л. Денисова Идентификация локализации участков для забора материала при выполнении биопсии в диагностике рака слизистой оболочки полости рта	181	Andrei E. Orlov, Aleksei G. Gabrielyan, Oleg I. Kaganov, Mikhail A. Postnikov, Dmitrii A. Trunin, Yuliya L. Denisova Identification of the site for biopsy in oral mucosa cancer diagnostics	
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ		TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS	
А.В. Колсанов, О.В. Фатенков, А.А. Миронов, М.Н. Мякотных, Ю.Ю. Пирогова, В.В. Гребенников, И.В. Ткебучава, Б.И. Харитонов Успешный опыт трансплантации печени в Самарском центре трансплантации органов и тканей (клинический случай)	186	Aleksandr V. Kolsanov, Oleg V. Fatenkov, Aleksei A. Mironov, Maksim N. Myakotnykh, Yuliya Yu. Pirogova, Vitalii V. Grebennikov, Irina V. Tkebuchava, Boris I. Kharitonov Successful experience of liver transplantation at the Samara Center of organ and tissue transplantation (a clinical case)	
ФТИЗИАТРИЯ		PHTHISIOLOGY	
Б.Е. Бородулин, Е.В. Яковлева, Е.А. Бородулина, О.Г. Комиссарова Обмен железа при туберкулезе и железосодержащие химиотерапевтические препараты в его лечении	193	Boris E. Borodulin, Elena V. Yakovleva, Elena A. Borodulina, Oksana G. Komissarova Iron metabolism in tuberculosis and iron-containing chemotherapeutic drugs for its treatment	
ХИРУРГИЯ		SURGERY	
И.Е. Коткас, Н.И. Енукашвили, Ш.М. Асадулаев, А.В. Чубарь Использование клеточных технологий в лечении цирроза печени (оценка эффективности и способ визуализации введенных аутологических мезенхимальных стволовых клеток)	197	Inna E. Kotkas, Natella I. Enukashvili, Shamil M. Asadulayev, Anna V. Chubar Autologous mesenchymal stem cells in treatment of liver cirrhosis: evaluation of effectiveness and visualization method	
А.Г. Сонис, А.В. Фомин, С.В. Ладонин, М.Ю. Сефединова, М.А. Безрукова, Д.Г. Алексеев Современный подход к лечению декубитальных язв IV стадии	204	Aleksandr G. Sonis, Anatolii V. Fomin, Sergei V. Ladonin, Mariya Yu. Sefedinova, Mariya A. Bezrukova, Denis G. Alekseev Modern approach to the treatment of stage IV decubitus ulcers	
ЦИТОЛОГИЯ		CYTOLOGY	
В.И. Кузьмичева, Л.Т. Волова, Ф.Н. Гильмиярова, И.М. Быков, Е.В. Авдеева, Н.А. Колотьева Фибробласты как объект изучения пролиферативной активности in vitro	210	Valeriya I. Kuzmicheva, Larisa T. Volova, Frida N. Gilmiyarova, Ilya M. Bykov, Elena V. Avdeeva, Natalya A. Kolotieva Fibroblasts as the subject of proliferative activity research in vitro	

УДК 616+532
DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-148-153

Об одной особенности постановки диагноза «первичная артериальная гипертензия» у старших возрастных групп

А.Н. Волобуев¹, П.И. Романчук²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ СО «Самарская клиническая гериатрическая больница» (Самара, Россия)

Аннотация

Цель — анализ комплекса причин, приводящих к росту пульсового давления в направлении от аорты к сосудам микроциркуляторного русла и получение на основе этого анализа диагностического критерия возможного исключения первичной артериальной гипертензии.

Материал и методы. Использованы принципы моделирования функционирования артериальной части сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Показана роль повышения пульсового давления к периферии кровообращения как диагностического признака исключения первичной артериальной гипертензии. Отмечено, что физические факторы повышения пульсового давления к периферии кровообращения вносят незначительный вклад в повышение пульсового давления к периферии кровообращения. Основное влияние на повышение пульсового давления к периферии оказывает кардиоваскулярный рефлекс, нарушение которого приводит к снижению этого давления.

Заключение. На основе проведенного анализа установлено, что сохранение лодыжечно-плечевого индекса в норме позволяет исключить у пациента диагноз «первичная артериальная гипертензия», даже если абсолютные значения артериального давления находятся в пределах, соответствующих этому заболеванию.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, кардиоваскулярный рефлекс, лодыжечно-плечевой индекс.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Волобуев А.Н., Романчук П.И. Об одной особенности постановки диагноза «первичная артериальная гипертензия» у старших возрастных групп. *Наука и инновации в медицине*. 2020;5(3):148-153
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-148-153

АД — артериальное давление; АДГ — артериальная гипертензия.

Сведения об авторах

Волобуев А.Н. — д.т.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской физики, математики и информатики.
ORCID: 0000-0001-8624-6981

Романчук П.И. — к.м.н., заместитель главного врача Самарской клинической гериатрической больницы.
ORCID: 0000-0002-0603-1014

Автор для переписки

Волобуев Андрей Николаевич

Адрес: а/я 1423, г. Самара, Россия, 443079.

E-mail: volobuev47@yandex.ru

Тел.: +7 (927) 016 46 95.

Рукопись получена: 10.06.2020

Рецензия получена: 30.07.2020

Решение о публикации принято: 04.08.2019

A specific feature of the diagnosis of primary arterial hypertension in elderly patients

Andrei N. Volobuev¹, Petr I. Romanchuk²

¹Samara State Medical University (Samara, Russia), ²Samara Clinical Geriatric Hospital (Samara, Russia)

Abstract

Objective — the analysis of a group of factors, leading to the increase of pulse pressure in the direction from aorta to microcirculation vessels, in order to define the diagnostic criterion for exception of primary arterial hypertension.

Material and methods. In the study, the modelling of the functions of arteries in cardiovascular system was used.

Results. The role of the increase of pulse pressure to the periphery of blood circulation was regarded as the diagnostic attribute of exception of the primary arterial hypertension. It was noted, that physical factors of the increase of pulse pressure to the periphery of blood circulation were insignificant. The cardiovascular reflex has the major influence on the increase of pulse pressure, its deterioration results in the decrease of this pressure.

Conclusion. The analysis revealed the fact, that the normal ankle-brachial index allows for exclusion of primary arterial hypertension in a patient, even if the absolute values of arterial pressure are in the limits corresponding to this disease.

Keywords: primary arterial hypertension, cardiovascular reflex, ankle-brachial index.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Volobuev AN, Romanchuk PI. A specific feature of the diagnosis of primary arterial hypertension in elderly patients. *Science & Innovations in Medicine*. 2020;5(3):148-153
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-148-153

Information about authors

Andrei N. Volobuev — PhD, Professor, Head of the Department of medical physics, mathematics and informatics.
ORCID: 0000-0001-8624-6981

Petr I. Romanchuk — PhD, Deputy Chief Physician in Samara Clinical Geriatric Hospital. ORCID: 0000-0002-0603-1014

Corresponding Author

Andrei N. Volobuev

Address: P.O. Box 1423, Samara, Russia, 443079.

E-mail: volobuev47@yandex.ru

Phone: +7 (927) 016 46 95.

Received: 10.06.2019

Revision Received: 30.07.2019

Accepted: 04.08.2019

ВВЕДЕНИЕ

Рост артериального давления (АД) у людей старших возрастных групп может носить как патологический характер, так и характер, не связанный с патологией [1]. Между этими двумя явлениями не существует четкой границы. Прежде всего они различаются цифрами роста артериального давления. У людей старших возрастных групп онтологически неизбежно с возрастом понижается эффективность нейрорефлекторной регуляции артерий, что, как будет показано в дальнейшем, неизбежно ведет к росту артериального давления. С другой стороны, с возрастом наблюдается переразвитие гуморального фактора регуляции артерий, связанное с увеличением концентрации вазоконстрикторных агентов в крови: ангиотензина, вазопрессина, серотонина и т.д., что также приводит к росту системного АД. Если эти процессы происходят достаточно интенсивно, то может развиваться первичная артериальная гипертензия (первичная АГ).

При лечении первичной АГ необходимо, прежде всего, выделить ведущий фактор, приведший к первичной АГ, и в соответствии с этим выбрать стратегию лечения. Например, если ведущим фактором является нарушение нейрорефлекторной системы регуляции артерий, показано применение β -блокаторов. Если же ведущим фактором является переразвитие гуморальной системы регуляции, то показано применение ингибиторов АПФ.

Нужно отметить, что переразвитие гуморальной системы регуляции обычно происходит в более позднем возрасте, чем нарушение нейрорефлекторной системы, поэтому применение одновременно этих двух групп лекарственных препаратов можно рекомендовать только при тщательном анализе этиологии заболевания с учетом установившейся при развитии АГ частоты сердечных сокращений.

Среднее АД в крупных сосудах постепенно падает, начиная от восходящей аорты, к сосудам нижних конечностей. Это падение определяется вязкостью крови и составляет до начала артериол очень небольшую величину $\sim 3\text{--}5$ мм рт. ст. Однако пульсовое давление, т.е. разность между систолическим и диастолическим давлениями, в направлении периферии кровообращения значительно возрастает [2].

В [3, 4] отмечается, что по мере удаления от сердца происходит: 1) увеличение примерно в 1,5 раза пульсового давления; 2) увеличение крутизны переднего фронта; 3) постепенное уменьшение глубины инцизуры и ее исчезновение; 4) появление второго, меньшего дикротического зубца.

С возрастом данные изменения становятся менее выраженными.

Существуют различные возможные причины роста пульсового давления в направлении периферии. Эти причины могут носить как физический, так и функционально-физиологический характер.

ЦЕЛЬ

Анализ комплекса причин, приводящих к росту пульсового давления в направлении от аорты к сосудам

микроциркуляторного русла, и получение на основе этого анализа диагностического критерия возможного исключения первичной артериальной гипертензии.

ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РОСТА ПУЛЬСОВОГО ДАВЛЕНИЯ В НАПРАВЛЕНИИ МЕЛКИХ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ

Отражение пульсовой волны. Первая причина роста пульсового давления к периферии кровообращения может быть связана с частичным отражением пульсовой волны от бифуркаций (разветвлений) сосудов [5]. Пульсовая волна, подходя к бифуркации, частично отражается, а частично проходит далее, уже разделяясь на две части.

На рисунке 1 показан принципиальный ход изменения давления и скорости течения крови в сосудистой системе. На графике отмечено увеличение пульсового давления по мере движения крови по артериальным сосудам. В нижней части рисунка показана схема отражения пульсовой волны от бифуркации сосуда. Волна давления 1, образовавшаяся после выброса крови из левого желудочка сердца, подходит к бифуркации и частично отражается — волна 2. Отраженная волна 2 начинает распространяться по артерии в обратном направлении. Прямая и отраженная волны складываются. При этом вблизи бифуркации это сложение происходит в фазе и амплитуда суммарной волны 3 возрастает. Но следующая пульсовая волна складывается с отраженной волной 2 со сдвигом фаз и на суммарной волне 3 образуется инцизура, или дикротическая волна.

Экспериментально установлено, что инцизура наблюдается только в крупных артериях, а в более мелких артериях она исчезает. Например, она может отсутствовать уже у нижнего конца брюшной аорты [5].

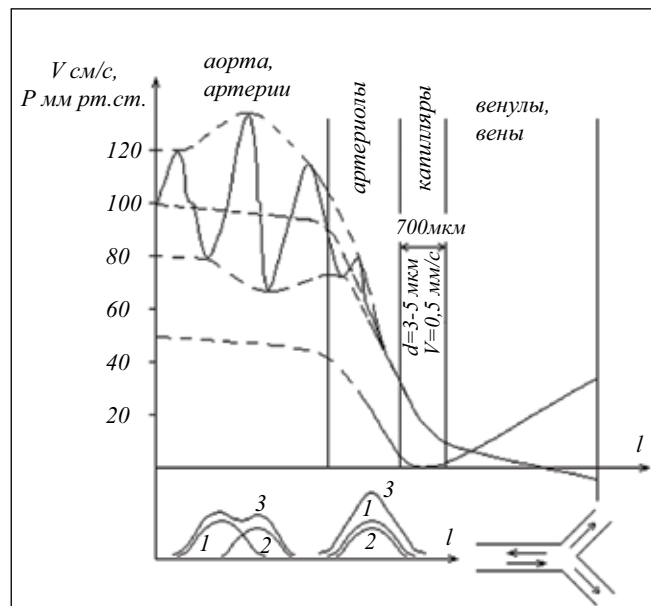


Рисунок 1. Распределение давления в сердечно-сосудистой системе и схема отражения пульсовой волны от периферии кровообращения.

Figure 1. Pressure distribution in cardiovascular system and the scheme of pulse wave reflection from the periphery of blood circulation.

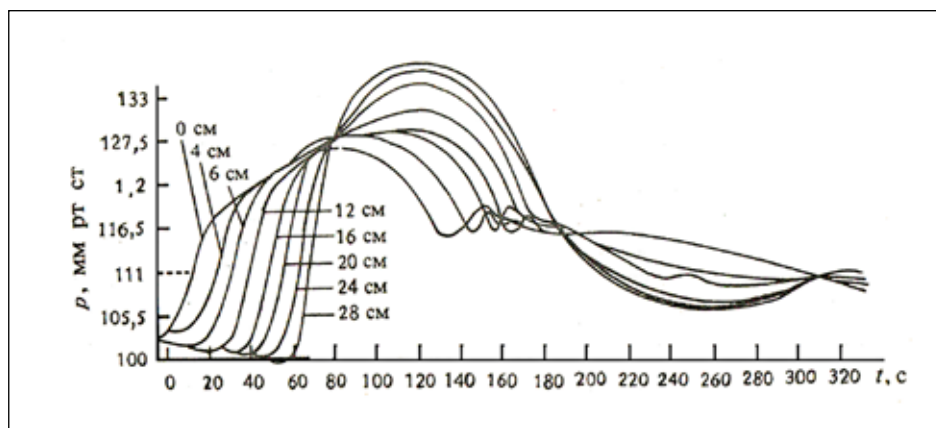


Рисунок 2. Увеличение крутизны фронта пульсовой волны в различных отделах аорты собаки в эксперименте [4]. Точка 0 см – начало нисходящей аорты.

Figure 2. The increase of the curve of the pulse wave front in different parts of dog's aorta in the experiment [4]. Point 0 cm is initial of descending aorta.

Объяснение инцизуры может являться одним из доводов в пользу теории объяснения роста пульсового давления к периферии за счет отражения пульсовых волн.

Ударные волны в сосудистой системе. Увеличение крутизны фронта пульсовой волны с одновременным ростом ее амплитуды по мере распространения пульсовой волны на периферию кровообращения может являться признаком еще одного фактора физической природы, который приводит к росту пульсового давления. Подобный эффект может быть связан с тенденцией к образованию ударных волн в процессе движения крови по эластичным артериальным сосудам.

На **рисунке 2** показано нарастание крутизны фронта пульсовой волны в аорте собаки [4] при одновременной регистрации АД в различных отделах аорты.

Ударная волна в жидкой среде связана с нелинейностью уравнений гидродинамики. Эта нелинейность приводит нарастанию крутизны фронта пульсовой волны по мере ее движения в аорте.

За счет большей скорости распространения волны давления в более растянутых участках сосуда (на пике волны), чем в менее растянутых (у основания волны), наблюдается тенденция к образованию ударной

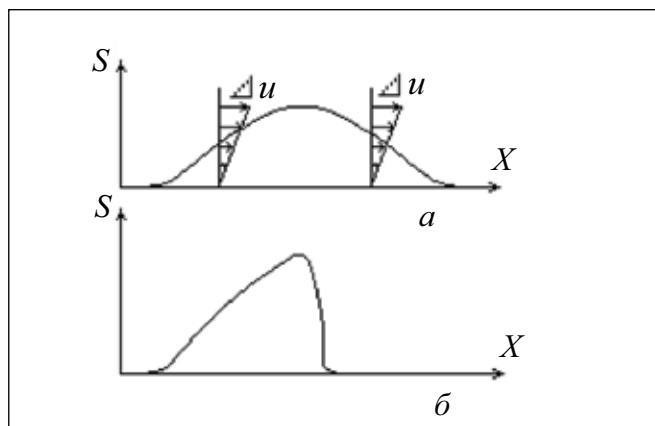


Рисунок 3. Схема образования фронта ударной волны.

Figure 3. Scheme of the shock-wave front formation.

волны. На **рисунке 3** схематично показан принцип образования ударной волны в виде графика зависимости площади сечения эластичного кровеносного сосуда S от координаты X . Верхние сегменты волны движутся с большей на Δx скоростью, чем нижние (**рисунк 3а**). Разная скорость движения сегментов в волне приводит к изменению ее формы (**рисунк 3б**).

Процессу образования ударной волны могут препятствовать

малая длина кровеносного сосуда, вязкость крови, возникновение изгибающих моментов в стенках сосуда либо дисперсионные эффекты в самой пульсовой волне. Для характерных параметров пульсовой волны человека расчетная длина пути образования ударной волны $X_p \approx 3,2$ м.

В сердечно-сосудистой системе кровеносных сосудов такой длины нет, поэтому образования ударных волн в окончательной форме в них не происходит. Однако экспериментально выявленное увеличение крутизны переднего фронта пульсовых волн в кровеносных сосудах (**рисунк 2**) позволяет предполагать, что тенденция к появлению ударных волн наблюдается.

■ НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕОРИИ НЕЙРОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВотоКА В АРТЕРИЯХ

Существует еще один важный механизм, приводящий к росту пульсового давления в системе гемодинамики. Этот механизм связан с нейрорефлекторной системой регуляции кровообращения [6]. Поэтому рассмотрим более подробно эту систему.

Система нейрорефлекторной регуляции кровообращения во многом обеспечивает устойчивое снабжение кровью органов и тканей в соответствии с их потребностями.

Нейрорефлекторная регуляция сосудов носит многоуровневый и дублирующий характер и реализуется путем изменения функционального состояния мышечной оболочки артерий и вен, от которого зависят величина сосудистого тонуса и площадь их поперечного сечения. Все артерии в состоянии покоя за счет гладкомышечной ткани в их стенках находятся в предварительно сжатом состоянии и вследствие этого способны к значительному увеличению своего диаметра.

Давление крови уравнивается силами тонического сокращения сосудистых гладких мышц и при предельном растяжении артерий — окружным растяжением их фиброзно-эластического каркаса. Основная роль в этом отношении принадлежит мышечному тонусу сосудистой стенки, который воспринимает большую часть давления крови и позволяет артериям увеличивать свой диаметр при снижении тонуса в 1,5 и более раза. С одной стороны, базальный сосудистый тонус существует как функциональная необходимость. С другой стороны, он таит в себе опасность, поскольку может стать причиной

острых нарушений кровоснабжения органов и тканей при внезапном снижении системного АД. Обладая достаточной силой, сосудистые мышцы легко деформируют фиброзно-эластический каркас артерий, что при резком снижении давления крови приводит к критическому спадению сосудов. Критическое давление схлопывания (так называемое давление Бартона) для артерий равняется 50 мм рт. ст. [7].

В периферический базальный сосудистый тонус (тонус Бартона) происходит постоянное модулирующее рефлекторное вмешательство, синхронизированное с пульсом, благодаря чему он приобретает модуляцию сердечным ритмом. Следствием такого вмешательства является возникновение фазового сдвига между диаметральной деформацией артерий и АД. Важно заметить, что приращение диаметра сосуда опережает пульсовую волну давления и происходит быстрее, чем повышение давления.

На плечевой артерии человека фазовый сдвиг между кривыми изменения диаметра сосуда и АД составляет в среднем $0,02 \pm 0,04$ с. Управляющим центром нейрорефлекторной ритмической сократительной активности аорты и ее ветвей является водитель ритма сердечных сокращений (синусовый узел), а артерии способны «отрабатывать» любую частоту сердечных сокращений (до 6 Гц).

Указанный кардиоваскулярный рефлекс модуляции сосудистого тонуса решает две задачи.

Первая задача — это модуляция сосудистого тонуса мелких артерий и артериол. В результате каждая пульсовая волна проходит гемодинамический барьер прекапиллярных резистивных сосудов в момент их рефлекторного кратковременного расширения без излишнего сопротивления.

В крупных артериях кардиоваскулярный рефлекс решает другую важную задачу — поддержание устойчивой гидродинамики потока крови. Другими словами, он является кардиосинхронизированным механизмом антифлаттерной стабилизации кровотока [8]. Флаттер, или гидродинамическая неустойчивость по типу «поток — стенка», — это возникновение совместных высокочастотных автоколебаний стенки и потока крови, т.е. проявление эффекта Бернулли. Флаттер может увеличить в несколько раз гидравлическое сопротивление крупных артерий. Поэтому задачей системы регуляции кровотока в крупных сосудах является поддержание его нефлаттерного режима. Возможность функционирования кардиосинхронизированного механизма антифлаттерной стабилизации потока крови в аорте и крупных артериях определяется тем, что во всех отделах этих сосудов относительный объем гладкомышечных клеток составляет 45—55% [9].

Так как запас по флаттеру слишком мал, в крупных сосудах артериальной части сосудистой системы кардиоваскулярный рефлекс предварительной подготовки сосудов работает в паре с диастолическим АД. Последнее также выполняет функции антифлаттерного механизма. Снижение эффективности кардиоваскулярного рефлекса ведет к росту АД. С этой точки зрения, рост АД при первичной артериальной гипертензии — это

адаптивная реакция сосудистой системы к нарушениям в системе регуляции кровотока.

Работа сердца против диастолического давления является своеобразной энергетической платой организма за поддержание устойчивого нефлаттерного кровотока в крупных артериях.

Подбирая лекарственную терапию для понижения АД у пациентов, страдающих первичной АГ, нужно учитывать тот факт, что повышение АД не является строго управляемым процессом адаптации сердечно-сосудистой системы к сбоям в ее регуляции в отличие, например, от поддержания АД в норме. Уровень роста АД не контролируется организмом, поэтому целью лекарственной терапии должно быть снижение АД до уровня, соответствующего верхнему пределу возрастной нормы (140 и 90 мм рт. ст. после 50 лет). Учитывая, что диастолическое давление является элементом антифлаттерной стабилизации артериальных сосудов, чрезмерное снижение АД у пациентов нужно считать нецелесообразным.

Клиницистам известны случаи, когда добиться снижения АД у пациента ниже некоторого определенного уровня лекарственными препаратами практически невозможно. Это связано с тем, что сердечно-сосудистая система может устойчиво функционировать только на определенном уровне АД, который является своеобразным индивидуальным баростатусом пациента (термин предложен проф. Б.Л. Мовшовичем). Попытки снижения АД у пациента ниже его баростатуса неизбежно приведут к выходу из строя, катастрофе сердечно-сосудистой системы. Поэтому задачей врача в такой ситуации является максимальное нивелирование негативных последствий такого фактора риска, как высокое устойчивое АД. Прежде всего необходимо ликвидировать (в том числе и лекарственными препаратами) возможность кратковременного пикового роста АД за счет упорядочения хронобиоритмов пациента, уменьшения вероятностей стрессовых ситуаций и т.д.

Подробный анализ как механизмов антифлаттерной стабилизации в сердечно-сосудистой системе, так и других механизмов регуляции системы кровообращения местного характера, например, роль перикарда в стабилизации кровотока в начальных участках аорты и легочного ствола, представлен в [10].

Рефлекторно возникающие активные сосудистые волны в норме опережают волну давления (на $\Delta t = 0,02—0,04$ с в аорте, на $\Delta t = 0,12$ с в легочном стволе), распространяясь от сердца к периферии с той же скоростью.

Функциональная подготовка начальных отделов аорты к быстрому выбросу крови из левого желудочка происходит в изоволюмический период кардицикла и заключается в рефлекторном расширении грудной аорты с одновременным увеличением ее объема, падением в ней давления, возникновением присасывающего эффекта. Рефлекторное кратковременное снижение тонуса циркулярных гладких мышц артерий приводит к пассивному расширению артерий остаточным давлением. Активный же компонент регуляции связан с рефлекторным сокращением гладкой мускулатуры сосудистой

стенки, формирующей спиральные пучки мышечных волокон. Это приводит к укорочению участка артерии с одновременным увеличением ее диаметра перед приходом в данное место сосуда пульсовой волны. Фактически происходит предваряющее пульсовую волну на время Δt местное, функциональное, кратковременное (на $\sim 0,02$ с) повышение жесткости стенок сосуда. В результате свойства сосуда приближаются к свойствам жесткой трубки. В этом суть кардиосинхронизированного механизма антифлаттерной стабилизации потока крови в артериях. Мы специально говорим о кардиосинхронизированном характере этого механизма, так как иницилирующим центром как пульсовой волны, так и предварительной подготовки сосуда в месте прихода этой волны служит сердечный пейсмейкер (синусовый узел). Рефлекторное расширение артерий и артериол перед приходом в данное место сосуда пульсовой волны приводит к снижению в этом месте диастолического давления. Последующее в данном кардиоцикле увеличение сосудистого тонуса, проталкивающее ударный объем крови далее по артерии, ведет к росту систолического давления. Поэтому пульсовое давление в направлении микроциркуляторного русла возрастает именно за счет системы нейрорефлекторной регуляции артерий.

■ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛОДЫЖЕЧНО-ПЛЕЧЕВОГО ИНДЕКСА В НОРМЕ И ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В [11] приводятся данные по измерению АД методом Короткова у 76 пациентов (25 мужчин и 51 женщина в возрасте от 42 до 70 лет) с установленным диагнозом «II и III стадия первичной артериальной гипертонии» (в соотношении 82% и 18%) при отсутствии явного атеросклероза. Отношение пульсового давления, измеренного на голени, к пульсовому давлению, измеренному на плече (лодыжечно-плечевой индекс), у всех пациентов составило $\alpha = 0,92 \pm 0,08$. Различие в величине α у мужчин и женщин было статистически незначимым.

Контрольную группу составляли здоровые молодые люди 17–18 лет (19 мужчин и 20 женщин). Отношение пульсового давления, измеренного на голени, к пульсовому давлению, измеренному на плече, у мужчин составило $\alpha = 1,75 \pm 0,23$, у женщин $\alpha = 1,54 \pm 0,24$. Различие данного показателя у молодых здоровых людей разного пола, по-видимому, связано с несинхронностью в их развитии и для целей данного исследования интереса не представляло.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов исследования [11] предполагаем, что физические факторы повышения пульсового давления к периферии кровообращения действуют одинаково для больных и здоровых людей.

Из анализа полученных результатов следует, что при первичной артериальной гипертонии II (АД 160–179/100–109 мм рт. ст.) и тем более III (АД $\geq 180/\geq 110$ мм рт. ст.) стадий модулирующий нейрорефлекторный кардиоваскулярный рефлекс регуляции артерий практически отсутствует. То есть развитие первичной

артериальной гипертонии прежде всего связано с ослаблением и последующим на II стадии исчезновением регуляторного кардиоваскулярного модулирующего рефлекса. Уменьшение показателя α по сравнению с единицей связано с потерями статического давления крови в сосудах за счет трения в жидкости.

Сравнение измеряемого показателя α у больных и здоровых людей позволяет сделать вывод, что чисто физические факторы играют незначительную роль в повышении пульсового давления к периферии кровообращения. В противном случае показатель α у «гипертоников» был бы меньше, чем у здоровых людей, но все же больше единицы. Поэтому в основе эффекта повышения АД к периферии кровообращения лежит активная работа сосудов, связанная с нейрорефлекторной регуляторной функцией сосудистой стенки и прежде всего с модулирующей частью этой регуляторной функции.

В связи с тем, что при II или III стадиях первичной артериальной гипертонии модулирующая нейрорефлекторная регуляторная функция сосудов отсутствует, эффект повышения пульсового давления к периферии кровообращения исчезает. Поэтому снижение показателя α до уровня меньше единицы может служить необходимым диагностическим критерием II или III стадий первичной артериальной гипертонии. Снижение показателя α до уровня меньше единицы не может служить достаточным критерием для постановки диагноза «первичная артериальная гипертония II или III стадии», т.к. подобное снижение может наблюдаться и при других заболеваниях сосудистой системы, например, при атеросклерозе.

Если же показатель α больше единицы (численно $\geq \sim 1,2$), то диагноз «первичная артериальная гипертония II и III стадий» должен быть абсолютно исключен, т.к. необходимое условие данного заболевания не выполняется. Значение отношения пульсового давления на голени к пульсовому давлению на плече, т.е. показателя больше единицы, является необходимым и достаточным условием исключения указанного диагноза [12]. При этом данное правило действует вне зависимости от абсолютного уровня АД, повышение которого может быть следствием другого заболевания, например, вторичной (симптоматической) артериальной гипертонии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост пульсового давления к периферии кровообращения у здоровых людей является следствием активной работы гладких мышц сосудов под управлением кардиоваскулярного рефлекса, обеспечивающего регуляторную функцию артерий. При нарушении системы регуляции артерий, прежде всего модулирующей части кардиоваскулярного рефлекса, возникает определенный индивидуальный баростатус пациента, страдающего первичной артериальной гипертонией.

Физические факторы — отражение пульсовой волны от бифуркаций сосудов и тенденция к образованию ударной волны — играют незначительную роль в повышении пульсового давления в направлении микроциркуляторного сосудистого русла.

Снижение ладыжечно-плечевого индекса α относительно нормы является важным маркером нарушения рефлекторной регуляторной функции артерий и может свидетельствовать о возможном начале развития первичной артериальной гипертензии. Сохранение отношения пульсового давления, измеренного на голени, к пульсовому давлению, измеренному на плече, в норме представляет собой диагностический показатель,

позволяющий исключить диагноз «первичная артериальная гипертензия II и III стадий», даже если абсолютные значения артериального давления находятся в пределах, соответствующих этим стадиям заболевания. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Geriatrics: national guidelines* Ed. Tkacheva ON, Frolova EV, Iakhno NN. M.: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.). [*Гериатрия: национальное руководство*. Под ред. Ткачевой О.Н., Фроловой Е.В., Яхно Н.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018].
2. Rushmer RF. Cardiovascular Dynamics. Philadelphia, London, Toronto, 1976. (In Russ.). [Рашмер Р. Динамика сердечно-сосудистой системы. Пер. с англ. М.: Медицина, 1981].
3. *Physiology of blood circulation. Physiology of vascular system*. Ed. Tkachenko BI. L.: Nauka, 1984. (In Russ.). [*Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы*. Под ред. Б.И. Ткаченко. Л.: Наука, 1984].
4. Pedley TJ. *The Fluid Mechanics of Large Blood Vessels*. London, Cambridge University Press, 1980. (In Russ.). [Педли Т. *Гидродинамика крупных сосудов*. Пер. с англ. М.: Мир, 1983].
5. Folkow B, Nell E. *Circulation*. New York, Oxford University Press, 1971. (In Russ.). [Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. Пер. с англ. М.: Медицина, 1976].
6. Lilly LS. *Pathophysiology of Heart Disease*. New York, London, Lippincott Williams & Wilkins, 2003. (In Russ.). [Лилли Л.С. *Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы*. Пер. с англ. М.: Бином, 2003].
7. Burton AC. Physical principles of circulatory phenomena; the physical equilibria of the heart and blood vessels. *Circulation*. 1962;1:85–106.
8. Koshev VI, Petrov ES, Volobuev AN. The role of arteries in anti-flutter stabilization of blood flow. *Vestnik RAMN*. 2007;6:12. (In Russ.). [Кошев В.И., Петров Е.С., Волобуев А.Н. Роль артерий в антифлаттерной стабилизации потока крови. *Вестник РАМН*. 2007;6:12].
9. Levicky V, Doležel S. Elastic tissue and smooth muscle volume in elastic and muscular type arteries in the dog. *Physiol. Bohemosl*. 1980;29(4):351–360.
10. Koshev VI, Petrov ES, Volobuev AN. *Hydrodynamic flutter and antiflutter stabilization in the cardiovascular system*. Samara: Ofort, 2007. (In Russ.). [Кошев В.И., Петров Е.С., Волобуев А.Н. *Гидродинамический флаттер и антифлаттерная стабилизация в сердечно-сосудистой системе*. Самара: Офорт, 2007].
11. Aleksandrova NN, Garkina SV, Volobuev AN, Simersin VV. The role of the regulatory function of arteries in increasing pulse pressure in the vessels of the lower extremities. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2009;4:80–81. (In Russ.). [Александрова Н.Н., Гарькина С.В., Волобуев А.Н., Симерзин В.В. Роль регуляторной функции артерий в повышении пульсового давления в сосудах нижних конечностей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009;4:80–81].
12. Volobuev AN, Simersin VV, Kondurtsev VA, et al. Non-invasive express method of excluding the diagnosis of primary arterial hypertension of stages II and III. Russian patent for invention No. 2387368 dated April 27, 2010. (In Russ.). [Волобуев А.Н., Симерзин В.В., Кондурцев В.А. и др. Неинвазивный экспресс-способ исключения диагноза первичная артериальная гипертензия II и III стадий. Патент РФ на изобретение №2387368 от 27 апреля 2010 года].

УДК 613.21

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-154-158

Изучение соблюдения принципов рационального питания различными профессиональными группами, проживающими в Российской Федерации и Республике Таджикистан

О.В. Сазонова¹, К.Н. Дабуров², Д.О. Горбачев¹, Л.М. Бородин¹,
М.Ю. Гаврюшин¹, Р.Н. Шарифов², О.Б. Рахмоналиев²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГООУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, Таджикистан)

Аннотация

Цель — изучить соблюдение принципов рационального питания представителями различных профессиональных групп, проживающих в РФ и Республике Таджикистан.

Материал и методы. Исследование проведено с использованием анкетно-опросного метода среди 543 работников умственного труда Самарской области и 158 студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Республика Таджикистан) с последующей статистической обработкой материала.

Результаты. Нарушения принципов рационального питания распространены в различных профессиональных группах трудоспособного населения, в том числе среди студентов медицинского вуза. По данным антропометрических исследований, 61% обследованных работников имели избыточную массу тела и ожирение, в группе студентов этот показатель составил лишь 8%, а 29% студентов имели недостаточную массу тела. Нарушение режима питания обнаружено среди 31,1% работников и 38% студентов. Факторный анализ фактического питания работников позволил сформировать 5 моделей питания, характеризующихся стереотипом пищевого поведения за счет потребления определенных пищевых продуктов. На основе проведенного регрессионного анализа доказана взаимосвязь приверженности ко 2, 4, 5 моделям питания с риском развития ожирения, приверженность индивидуума к модели питания №3 данный риск снижала. В группе обследованных выявлены нарушения качественной полноценности рациона за счет избыточного потребления высококалорийных продуктов, фастфуда, сладких газированных напитков, а также недостаточного потребления овощей, фруктов, рыбы. Корреляционный анализ позволил установить взаимосвязь индекса массы тела с жалобами, предъявляемыми участниками опроса, со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и опорно-двигательной систем. Установлено, что самой распространенной алиментарно-зависимой патологией среди студентов является гастрит, хронический панкреатит, хронический холецистит.

Заключение. Выявленные нарушения принципов рационального питания, пищевого статуса формируют риски развития за-

болеваний ЖКТ, обмена веществ, сердечно-сосудистой патологии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения мероприятий профилактической направленности в отношении соблюдения принципов рационального питания, информирования в различных профессиональных группах населения, в том числе среди обучающихся медицинских вузов на территориях различных государств.

Ключевые слова: рациональное питание, фактическое питание, алиментарно-зависимые заболевания, режим питания, модели питания.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Сазонова О.В., Дабуров К.Н., Горбачев Д.О., Бородин Л.М., Гаврюшин М.Ю., Шарифов Р.Н., Рахмоналиев О.Б. Изучение соблюдения принципов рационального питания различными профессиональными группами, проживающими в Российской Федерации и Республике Таджикистан. Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):154-158

doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-154-158

Сведения об авторах

Сазонова О.В. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков. ORCID: 0000-0002-4130-492X

Дабуров К.Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены окружающей среды.

Горбачев Д.О. — к.м.н., доцент кафедры гигиены питания

с курсом гигиены детей и подростков. ORCID: 0000-0002-8044-9806

Бородин Л.М. — к.м.н., доцент кафедры гигиены питания

с курсом гигиены детей и подростков. ORCID: 0000-0002-5165-8254

Гаврюшин М.Ю. — к.м.н., доцент кафедры гигиены питания

с курсом гигиены детей и подростков. ORCID: 0000-0002-0897-7700

Шарифов Р.Н. — магистрант кафедры гигиены окружающей среды.

Рахмоналиев О.Б. — магистрант кафедры гигиены окружающей среды, ассистент.

Автор для переписки

Горбачев Дмитрий Олегович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: Dmitry-426@rambler.ru

Тел.: +7 (846) 332 70 89.

ИМТ — индекс массы тела.

Рукопись получена: 15.07.2020

Рецензия получена: 02.08.2020

Решение о публикации принято: 04.08.2020

Study of compliance to rational nutrition in various professional groups living in the Russian Federation and the Republic of Tajikistan

Olga V. Sazonova¹, Komil N. Daburov², Dmitrii O. Gorbachev¹,
Lyubov M. Borodina¹, Mikhail Yu. Gavryushin¹, Radzhabali N. Sharifov², Orzu B. Rakhmonaliev²

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Avicenna Tajik State Medical University (Dushanbe, Tajikistan)

Abstract

Objective – to study the adherence to the principles of rational nutrition by representatives of various professional groups living in the Russian Federation and the Republic of Tajikistan.

Material and methods. The study was conducted using a questionnaire-survey method among 543 mental workers of the Samara region and 158 students of the Avicenna Tajik State Medical University (Republic of Tajikistan), followed by statistical processing of the data.

Results. Violations of the principles of rational nutrition are common in various professional groups of the working-age population, including among students of a medical university. According to anthropometric studies, 61% of the surveyed workers were overweight and obese; in the group of students this indicator was only 8%, 29% of students were underweight. Violations of nutrition regimen were found among 31.1% of employees and 38% of students. Factor analysis of the actual nutrition of workers revealed 5 types of nutrition models characterized by a stereotype of eating behavior due to the consumption of certain foods and beverage. The regression analysis confirmed the relationship between the risk of obesity and adherence to types 2, 4 and 5 of nutritional models; an individual's adherence to nutritional model type 3 reduced this risk. In the group of the surveyed, the deterioration of the diet quality was revealed due to the excessive consumption of high-calorie foods, "fast food", sweet carbonated drinks, as well as insufficient consumption of vegetables, fruits, fish. The correlation analysis established the relationship between the body mass index and complaints presented by the survey participants concerning the cardiovascular, digestive, endocrine and musculoskeletal systems. The study identified the most common alimentary-dependent pathologies among students such as gastritis, chronic pancreatitis, and chronic cholecystitis.

Conclusion. The revealed violations of the principles of rational nutrition, the nutritional status, form the risks of development of the

gastrointestinal tract diseases, metabolic disorders and cardiovascular pathology. The results obtained indicate the need of preventive measures in relation to the adherence to the principles of rational nutrition, creating awareness in various professional groups of the population, including students of medical universities in different states.

Keywords: balanced nutrition, actual nutrition, alimentary-dependent diseases, diet, dietary patterns.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Sazonova OV, Daburov KN, Gorbachev DO, Borodina LM, Gavryushin MYu, Sharifov RN, Rakhmonaliev OB. Study of compliance to rational nutrition in various professional groups living in the Russian Federation and the Republic of Tajikistan. *Science & Innovations in Medicine*. 2020;5(3):154-158
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-154-158

Information about authors

Olga V. Sazonova – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents.
ORCID: 0000-0002-4130-492X

Komil N. Daburov – PhD, Professor, Head of the Department of Environmental health.
Dmitrii O. Gorbachev – PhD, Associate Professor, Department of Food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0002-8044-9806

Lyubov M. Borodina – PhD, Associate Professor, Department of Food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0002-5165-8254

Mikhail Yu. Gavryushin – PhD, Associate Professor, Department of Food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0002-0897-7700

Radzhabali N. Sharifov – master student, Department of Environmental health.

Orzu B. Rakhmonaliev – master student, assistant, Department of Environmental health.

Corresponding Author

Dmitrii O. Gorbachev
Address: Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: Dmitriy-426@rambler.ru
Phone: +7 (846) 332-70-89.

Received: 15.07.2020

Revision Received: 02.08.2020

Accepted: 04.08.2020

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рациональное питание рассматривается как полноценное питание здоровых людей, соответствующее энергетическим, пластическим, биохимическим потребностям организма, обеспечивающим постоянство внутренней среды организма и функциональную активность органов и систем, а также сопротивляемость к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды на оптимальном уровне в различных условиях его жизнедеятельности [1].

Важную роль в обеспечении качества жизни человека, его физического и психического здоровья, продолжительности жизни играет рациональное питание. Напряженный умственный труд предъявляет значительные требования к высшим психическим функциям — памяти, мышлению, концентрации и объему внимания, что требует поддержания в течение учебного дня высокого уровня физической и умственной работоспособности [2].

Рациональное питание обеспечивается путем соблюдения принципов качественной и количественной

полноценности рациона, его сбалансированности, режима питания [3].

Кроме того, формирование знаний о рациональном питании является одной из главных задач высших учебных заведений в рамках формирования навыков здорового образа жизни среди студентов, в основе которого лежит адекватный выбор методов санитарного просвещения и источников информации. Впоследствии приобретенные знания будут использоваться студентами не только в рамках профилактической работы, но и при соблюдении принципов здорового питания в своей повседневной жизни [4, 5].

Отмеченный в последнее время многими отечественными исследователями рост заболеваемости среди студентов в значительной мере обусловлен тем, что данная группа не обеспечена качественным и сбалансированным питанием, а также недостаточной информированностью в отношении соблюдения принципов рационального питания [6].

Нарушение принципов рационального питания также может быть связано с национальными традициями,

характером трудовой деятельности, культурой, привычками в питании, климатом и составляет общемировую проблему [7].

Для взрослого населения характерна высокая распространенность заболеваний, напрямую связанных с нарушениями питания. Это заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, обмена веществ (сахарный диабет, ожирение, остеопороз), онкологические и другие заболевания. Причины выявленных нарушений носят множественный характер и в значительной степени обусловлены низким уровнем образования населения по вопросам здорового питания и образа жизни [8, 9].

Таким образом, в настоящее время весьма актуальной является проблема соблюдения принципов здорового питания среди различных профессиональных групп трудоспособного населения, проживающих на территории различных государств, а также организация информирования населения по вопросам здорового питания.

■ ЦЕЛЬ

Изучить соблюдение принципов рационального питания представителями различных профессиональных групп, проживающих в РФ и Республике Таджикистан.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие представители различных профессиональных групп трудоспособного населения Самарской области, занимающихся преимущественно умственным трудом и имеющих низкую степень физической активности, в количестве 543 человек, а также 158 студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино (г. Душанбе, Республика Таджикистан). Группы были сформированы методом случайной выборки.

Для оценки фактического питания, пищевого поведения, приверженности принципам здорового питания, информированности о рациональном питании, а также состоянии здоровья применялся анкетно-опросный метод. Для сбора, обработки и хранения информации о фактическом питании применялся программный комплекс «Нутри-проф», разработанный СамГМУ совместно с ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Антропометрические измерения проводились стандартными методиками. Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы SPSS Statistics для Windows (версия 20.0).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка частоты потребления основных групп пищевых продуктов в группе работников умственного труда показала, что наибольшая частота потребления характерна для таких компонентов рациона, как сахар, кондитерские изделия, причем среди женщин частота потребления на 70% выше, чем у мужчин. Данный показатель (4,89 порции/сутки) в обеих группах оказался выше рекомендуемой частоты потребления почти в 5 раз, при этом потребление хлеба, каш, круп, картофеля, овощей, фруктов, рыбы и морепродуктов в обеих группах было

ниже рекомендуемой частоты потребления. Частота потребления мяса и мясных продуктов в обеих группах соответствовала рекомендуемым уровням. Частота потребления молока и молочных продуктов, а также жиров среди мужчин оказалась ниже рекомендуемых значений, а у женщин частота потребления данных продуктов соответствовала рекомендуемым показателям.

Факторный анализ массива данных, полученных в результате оценки рациона частотным методом, позволил сформировать 5 устойчивых моделей питания (стереотипов пищевого поведения), при этом значимыми признавались факторы, имеющие нагрузку $\geq 0,3$.

В модели питания №1 были представлены практически все основные группы продуктов, и рацион лиц, имеющих максимальную приверженность к данному стереотипу пищевого поведения, считался разнообразным.

Модель №2 была сформирована за счет продуктов, обладающих высокой калорийностью (хлебобулочные изделия, макароны, картофель, кондитерские изделия, майонез, колбасные изделия, яйца, сыр, сладкие безалкогольные напитки). При этом данная модель показала наиболее значимые статистические связи с потреблением жиров, холестерина, добавленного сахара, крахмала и общих углеводов.

Модели №3 и №4 были наиболее приближены к рациональному рациону за счет таких компонентов, как овощи, фрукты, молоко и молочные продукты, рыба, яйца, птица.

Модель №5 была признана нерациональной за счет избыточного потребления говядины и свинины, а также копченой и соленой рыбы, маринованных продуктов.

Проведенный логистический регрессионный анализ взаимосвязи моделей питания с ожирением показал, что приверженность к моделям питания №2, №4, №5 увеличивает риск развития ожирения, при этом приверженность к модели питания №3 снижает риск развития указанной патологии обмена веществ.

В результате проведенных антропометрических исследований установлено, что доля работников с нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) 18,5–24,9) составила 30,9%, с избыточной (ИМТ 25–29,9) – 36,1 %, с ожирением (ИМТ >30) – 24,8% (таблица 1).

В результате анкетирования массу тела 54,2% работников оценили как избыточную, 40,9% как нормальную, 5% как недостаточную. Таким образом, часть работников с избыточной массой тела недооценивали свой реальный пищевой статус.

Оценка ИМТ массы среди студентов показала, что у 63% студентов значения находятся в нормальном

ИМТ, кг/м ²	Распределение, %	
	Мужчины	Женщины
<18	-	2,97
18,5–24,99	31,2	30,2
25–29,9	45,8	33,23
30–34,99	19,5	19,1
35–39,9	2,25	8,6
>40	1,25	5,9

Таблица 1. Распределение работников по полу с учетом ИМТ
Table 1. Distribution of workers by gender based on BMI

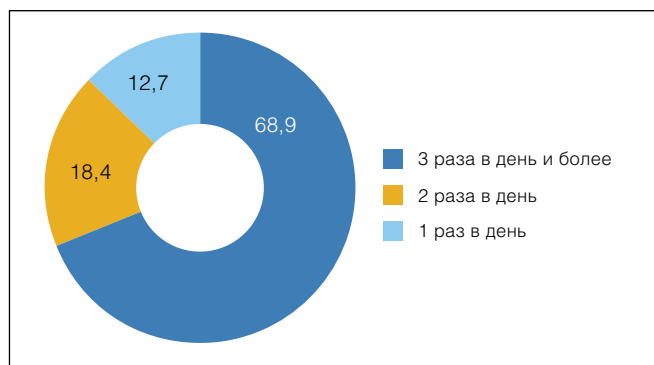


Рисунок 1. Распределение работников по кратности приема пищи, %.

Figure 1. Distribution of workers by frequency of meals, %.

диапазоне (у 23% девушек и 76% юношей). У 7% обследованных студентов отмечается избыточный вес, у 1% девушек выявлено ожирение. Стоит отметить, что среди студентов доля лиц с недостаточной массой тела оказалась выше, чем в группе работников. Так, у 29% обследованных (у 15 девушек и 31 юноши) отмечается недостаточная масса тела. Среди студентов 86,1% опрошенных считают свою массу нормальной, 1,9% — избыточной, 12% — недостаточной. То есть субъективно треть студентов оценивают свою массу тела как неудовлетворительную, что соответствует проведенным антропометрическим исследованиям.

По данным проведенного анкетирования прием пищи в количестве 3 и более раз в день осуществляли 68,9% работников, 1 раз в день пищу принимали 12,7% респондентов, 2 раза в день — 18,4% (**рисунок 1**).

Необходимо отметить, что кратность приема пищи менее 3 раз в день относится к факторам риска, представляющим повышенную опасность для индивидуума. Наличие регулярного завтрака отмечалось у 57,6% работников, при этом нерегулярно завтракали 25,4% опрошенных группы, отсутствие завтрака отмечалось у 13,3% взрослых респондентов. Регулярно обедали 82,4% респондентов, при этом нерегулярность или отсутствие обеда отмечали 18,7% респондентов. Ужинали регулярно 78,7% респондентов, 17,3% делали это нерегулярно. Вне зависимости от половой принадлежности услугами сетей быстрого питания (фастфуд) регулярно пользовались 2,9% респондентов, 2–3 раза в месяц данные учреждения посещали 15,3% респондентов, 1 раз в месяц — 36,3% опрошенных. Ежедневно продукты быстрого приготовления (в том числе чипсы, сухарики, снеки) потребляют 3,7% респондентов, 2–3 раза в месяц — 22,4% опрошенных, 1 раз в месяц — 43,3%. При этом большинство опрошенных (92,2%), не потребляющих продукты из группы «фастфуд», считает их вредными. Сладкие газированные напитки ежедневно потребляли 6,2% респондентов, 8,4% делали это 2–3 раза в неделю.

При изучении способов приготовления пищи нами были получены следующие результаты: 42,7% респондентов используют жарку, 79,6% — варку, 63,2% предпочитают тушение, 41,2% — запекание в духовом шкафу, 10,9% готовят блюда на пару. Для приготовления пищи в основном респонденты использовали подсолнечное масло — 92,8% опрошенных, сливочное

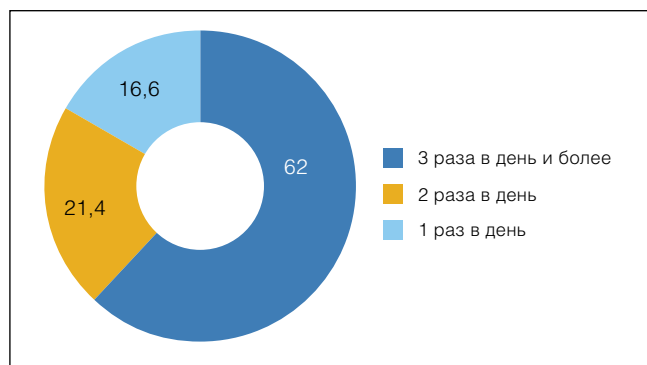


Рисунок 2. Распределение студентов по кратности приема пищи, %.

Figure 2. Distribution of students by frequency of meals, %.

масло — 25,8%, оливковое масло — 17,6%, жир — 6,8%, маргарин — 1,5%. Информацию о здоровом питании работники предприятий в основном получали из сети Интернет — 62,3% опрошенных, телевидения — 47,2%, журналов — 13,2%, газет — 9,5%, от медицинских работников — 7,3%, при этом 26,4% не интересовались вопросами здорового питания.

Абсолютное большинство респондентов (86,2%) редко или вообще не используют для уменьшения калорийности рациона продукты со сниженной энергетической ценностью; уменьшение доли потребляемых жиров и простых сахаров для данной категории работников не имеет серьезного значения: респонденты зачастую не ассоциируют регулирование потребления данных компонентов рациона с соблюдением принципов здорового питания. В ходе опроса 2/3 респондентов отметили, что в настоящее время существует много разнообразной информации о здоровом питании, что сказывается на сложности принятия окончательного решения по следованию конкретным принципам здорового питания.

Анализ кратности приемов пищи среди студентов показал, что 10,1% респондентов питаются 4 раза в день, большинство опрошенных (51,9%) принимают пищу 3 раза в день, а 38% — только 1–2 раза. Четверть (7,6%) участников исследования признались, что не завтракают, 3,2% респондентов отметили слишком частый прием пищи (5 и более раз), что говорит о присутствии дополнительных приемов пищи, которые либо равномерно распределены во времени в течение дня, либо замещают один из основных приемов пищи (**рисунок 2**).

57% студентов завтракают часто, 17,1% — иногда, 18,4% — редко. Среди опрошенных было выяснено, часто обедающих — 75,9%, иногда обедающих — 17,1%, редко обедающих — 7%. А на вопрос «Вы ужинаете?» респонденты ответили так: часто — 74,1%, иногда — 15,2%, редко — 6,3%, не ужинают — 4,4%.

Анализ частоты потребления основных групп продуктов студентами показал, что 39,9% респондентов ежедневно употребляют мясо и мясные продукты, 35,4% делают это с частотой 1–2 раза в неделю, 9,49% — 2 раза в месяц, 15,19% — несколько раз в год употребляют мясо и мясные продукты. Это свидетельствует о неполноценности рациона по потреблению белка животного происхождения. Молочные продукты входят в ежедневный рацион 32,3% студентов, у 38,6%

респондентов в рационе молочные продукты присутствуют 1–2 раза в неделю, а у 29,1% студентов молочные продукты в их рационе включаются с частотой 1–2 раза в месяц. 34,8% студентов употребляют ежедневно фрукты, 48,1% — 1–2 раза в неделю, 4,5% — 2 раза в месяц и 12% — не употребляют фрукты вообще. Крупяные и макаронные изделия присутствуют в ежедневном рационе 30,7% респондентов. 51% студентов ежедневно употребляют жареные пирожки, хот-доги, чизбургеры, гамбургеры, самсу и кондитерские изделия (конфеты, пирожные). Регулярно употребляют газированные напитки 24% студентов.

Изучение состояния здоровья работников по данным анкетирования показало, что 28,2% указывали на наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИМТ в данной группе составил $29,2 \pm 0,8$ кг/м²). Нами выявлена положительная связь между наличием заболевания и ИМТ ($r_s = 0,659$, при $p \leq 0,01$). Среди 23,7% респондентов, отметивших наличие у них заболеваний желудочно-кишечного тракта (ИМТ = $28,2 \pm 0,7$ кг/м²), отмечена положительная связь между наличием заболевания и ИМТ ($r_s = 0,364$, при $p \leq 0,05$). Присутствие эндокринных заболеваний отметили 9,6% респондентов (в основном сахарный диабет), при этом ИМТ в данной группе составил $30,7 \pm 2,3$ кг/м², корреляционный анализ выявил положительную связь между наличием заболевания и ИМТ ($r_s = 0,214$, при $p \leq 0,05$).

Корреляционный анализ позволил установить взаимосвязь ИМТ с жалобами, предъявляемыми участниками опроса, со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и опорно-двигательной систем.

По данным опроса, 76,6% анкетированных студентов имели какое-либо хроническое заболевание ЖКТ. При ретроспективном анализе данных о ежегодном

прохождении медицинского осмотра студентов было установлено, что самой распространенной патологией среди алиментарно-зависимых заболеваний у студентов является гастрит (21%), у 2,2% отмечается хронический панкреатит, а у 76,8% из них — другие патологии со стороны ЖКТ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ фактического питания различных профессиональных групп трудоспособного населения, проживающего на территории Самарской области и Республики Таджикистан, позволил выявить общие закономерности нарушения принципов рационального питания, обусловленные избыточным потреблением высококалорийных продуктов, недостаточным потреблением овощей, фруктов, рыбы. На основе проведенного факторного анализа рациона питания удалось сформировать 5 устойчивых стереотипов пищевого поведения (моделей питания), имеющих четкую взаимосвязь с развитием ряда алиментарно-зависимых заболеваний. Это может быть использовано в качестве составления рекомендаций по составлению рационов. Нарушение режима питания, обнаруженное как в группе работников, так и среди студентов медицинского вуза, формирует риски развития заболеваний ЖКТ, обмена веществ, сердечно-сосудистой патологии.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения мероприятий профилактической направленности в отношении соблюдения принципов рационального питания как среди обучающихся, так и в группе работников различных профессий. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shcherbakova TG, Greshilova YuA. Rational nutrition is an integral part of a healthy lifestyle. *Elektronnyy nauchnyy zhurnal*. 2016;8:37–41. (In Russ.). [Щербакова Т.Г., Грешилова Ю.А. Рациональное питание — неотъемлемый элемент здорового образа жизни. *Электронный научный журнал*. 2016;8:37–41].
2. Tutelyan VA. On the norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. *Voprosy pitaniya*. 2009;78:4–16. (In Russ.). [Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2009;78:4–16].
3. Popova NM, Gushchina MM, Barmina AE. Characteristics of rational nutrition of students of the Izhevsk State Medical Academy and Udmurt State University. *Sinergiya Nauk*. 2018;21:242–248. (In Russ.). [Попова Н.М., Гушина М.М., Бармина А.Е. Характеристика рационального питания студентов Ижевской государственной медицинской академии и Удмуртского государственного университета. *Синергия Наук*. 2018;21:242–248].
4. Balykova OP, Sybusov AP, Blinov DS. Study of the nutritional culture of university students — one of the factors in the formation of health. *Integraciya obrazovaniya*. 2012;2:56–59. (In Russ.). [Балыкова О.П., Сыбусов А.П., Блинов Д.С. Исследование культуры питания студентов вузов — одного из факторов формирования здоровья. *Интеграция образования*. 2012;2:56–59].
5. Kicha DI, Maksimenko LV, Drozhzhina NA, Fedotova NN. Assessment of sources of information on the rational nutrition of students. *Gigiena i sanitariya*. 2013;92:48–51. (In Russ.). [Кича Д.И., Максименко Л.В., Дрожжина Н.А., Федотова Н.Н. Оценка источников информации о рациональном питании студентов. *Гигиена и санитария*. 2013;92:48–51].
6. Melihova EP, Vasileva MV. Studying the attitude of students of higher educational institutions to rational nutrition. *Centralnyy nauchnyy vestnik*. 2017;37:5–6. (In Russ.). [Мелихова Е.П., Васильева М.В. Изучение отношения студентов высших учебных заведений к рациональному питанию. *Центральный научный вестник*. 2017;37:5–6].
7. Nasriddinov FI. Formation of the norms of rational nutrition in the Republic of Tajikistan. *Tadzhikistan i sovremennyy mir*. 2019;65:50–59. (In Russ.). [Насриддинов Ф.И. Вопросы формирования норм рационального питания в Республике Таджикистан. *Таджикистан и современный мир*. 2019;65:50–59].
8. Sokolova TA, Kulinenko ZhG, Yurchenko TYu. Rational nutrition in the framework of the implementation of the state policy in the field of healthy nutrition for 2008–2012. *Zdravooohranenie Dalnego Vostoka*. 2008;34:6–9. (In Russ.). [Соколова Т.А., Кулиненко Ж.Г., Юрченко Т.Ю. Рациональное питание в рамках реализации государственной политики в области здорового питания на 2008–2012 годы. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2008;34:6–9].
9. Sazonova OV, Gorbachev DO, Nurdina MS, et al. Hygienic characteristics of the actual nutrition of the able-bodied population of the Samara region. *Voprosy pitaniya*. 2018;87:32–38. (In Russ.). [Сазонова О.В., Горбачев Д.О., Нурдина М.С. и др. Гигиеническая характеристика фактического питания трудоспособного населения Самарской области. *Вопросы питания*. 2018;87:32–38].

УДК 613.9

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-159-163

Изучение использования электронных устройств студентами-медиками в транспорте и оценка риска их использования

Н.А. Скоблина¹, С.В. Маркелова¹, Ф.У. Козырева¹, М.Б. Булацева¹,
Г.А. Гончарова², В.В. Дроздовская¹, А.С. Кондрашкина¹

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

²ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Аннотация

Цель — изучение использования электронных устройств студентами-медиками в вагонах метрополитена и оценка ими риска такого использования с последующим изучением уровня искусственной освещенности в вагонах метрополитена.

Материал и методы исследования. Были использованы социологический, инструментальный, статистический методы. Проведено анкетирование 123 студентов «Медицинского колледжа №2», 272 студентов РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 176 преподавателей вуза и колледжа. Проведены измерения уровня искусственной освещенности в вагонах метрополитена с помощью поверенного комбинированного прибора «ТКА-ПКМ (43)». Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. 79,7% студентов колледжа, 93,4% студентов вуза и 30,9% преподавателей ежедневно используют электронные устройства в общественном транспорте. Субъективно риск использования электронных устройств в транспорте недооценивают 21,9% студентов колледжа, 49,2% студентов вуза и 16,4% преподавателей. Установлено, что в зоне wi-fi вагонов пассажирских электропоездов московского метрополитена типа 81-714 и 81-714.5м уровни искусственной освещенности не обеспечивают оптимальных условий для зрительной работы. В проведении работы по гигиеническому воспитанию студентов-медиков большую роль должны играть преподаватели, обладающие профессиональными знаниями по вопросам ЗОЖ и способные использовать эти знания в профессиональной деятельности.

Выводы. Выявлен фактор риска, который может формировать отклонения со стороны органа зрения у студентов-медиков.

Выявленный фактор является управляемым и связан со сформированностью у студентов-медиков навыков ЗОЖ.

Ключевые слова: электронные устройства, искусственная освещенность, орган зрения, гигиеническое воспитание.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Скоблина Н.А., Маркелова С.В., Козырева Ф.У., Булацева М.Б., Гончарова Г.А., Дроздовская В.В., Кондрашкина А.С. Изучение использования электронных устройств студентами-медиками в транспорте и оценка риска их использования. Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):159-163
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-159-163

Сведения об авторах

Скоблина Н.А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры гигиены.

ORCID: 0000-0001-7348-9984

Маркелова С.В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры гигиены.

ORCID: 0000-0003-0584-2322

Козырева Ф.У. — д.м.н., доцент, профессор кафедры гигиены.

ORCID: 0000-0002-4041-9549

Булацева М.Б. — к.м.н., доцент, доцент кафедры гигиены.

ORCID: 0000-0003-1277-4890

Гончарова Г.А. — к.м.н., старший научный сотрудник.

ORCID: 0000-0002-1410-5546

Дроздовская В.В. — студентка 3 курса лечебного факультета.

ORCID: 0000-0003-1809-1759

Кондрашкина А.С. — студентка 3 курса лечебного факультета.

ORCID: 0000-0002-1991-4860

Автор для переписки

Скоблина Наталья Александровна

Адрес: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1,

г. Москва, Россия, 117997.

E-mail: skoblina_dom@mail.ru

Тел.: +7 (903) 247 71 82.

ЗОЖ — здоровый образ жизни.

Рукопись получена: 30.05.2020

Рецензия получена: 02.07.2020

Решение о публикации принято: 31.07.2020

The use of electronic devices in transport by medical students: Risks assessment

Natalya A. Skoblina¹, Svetlana V. Markelova¹, Fatima U. Kozyreva¹,
Madina B. Bulatseva¹, Galina A. Goncharova², Viktoriya V. Drozdovskaya¹, Anastasiya S. Kondrashkina¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

²National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

Abstract

Objective — to study the way medical students are using electronic devices in subway cars, to check their self-assessment of the concomitant risks, and to evaluate the level of artificial lighting in the subway cars.

Material and methods. The study involved the sociological, instrumental, and statistical methods. 123 students of the "Medical College No. 2", 272 students of Pirogov Medical University, 176 teachers of the university and the college were interviewed. The

traceable measurement of the level of artificial illumination in the subway cars was done using the combined instrument "ТКА-ПКМ (43)". Statistical processing was performed using the software package Statistica 10.0.

Results. 79.7% of college students, 93.4% of university students and 30.9% of teachers use electronic devices on public transport daily. The risk of using electronic devices in transport is subjectively underestimated by 21.9% of college students, 49.2% of university students and 16.4% of teachers. The study revealed that in the wi-fi zone of Moscow

Metro passenger trains in cars of 81-714 and 81-714.5m types, the artificial illumination was not providing optimal conditions for visual performance. In the hygienic education of medical students, the university and college teachers should play a leading role, as they have professional knowledge on healthy lifestyle issues and are able to use this knowledge in their professional activities.

Conclusion. We identified the risk factor that contributes to development of vision disorders in the medical students. This factor is controllable and can be neutralised by the formation of healthy lifestyle skills among medical students.

Keywords: electronic devices, artificial lighting, organ of sight, hygienic education.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Skoblina NA, Markelova SV, Kozyreva FU, Bulatseva MB, Goncharova GA, Drozdovskaya VV, Kondrashkina AS. **The use of electronic devices in transport by medical students: Risks assessment.** *Science & Innovations in Medicine.* 2020;5(3):159-163 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-159-163

Information about authors

Natalya A. Skoblina – PhD, Professor,

Department of Hygiene. ORCID: 0000-0001-7348-9984

Svetlana V. Markelova – PhD, Associate Professor,

Department of Hygiene. ORCID: 0000-0003-0584-2322

Fatima U. Kozyreva – PhD, Associate Professor,

Department of Hygiene. ORCID: 0000-0002-4041-9549

Madina B. Bulatseva – PhD, Associate Professor,

Department of Hygiene. ORCID: 0000-0003-1277-4890

Galina A. Goncharova – PhD, Senior researcher. ORCID: 0000-0002-1410-5546

Viktoriya V. Drozdovskaya – the 3rd year medical student.

ORCID: 0000-0003-1809-1759

Anastasiya S. Kondrashkina – 3rd year medical student.

ORCID: 0000-0002-1991-4860

Corresponding Author

Natalya A. Skoblina

Address: Pirogov Medical University,

1 Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997.

E-mail: skoblina_dom@mail.ru

Phone: +7 (903) 247 71 82.

Received: 30.05.2020

Revision Received: 02.07.2020

Accepted: 31.07.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях, характеризующихся использованием электронных устройств в процессе обучения и организации досуга, проблема охраны зрения студентов является крайне актуальной [1–3].

С 1 декабря 2014 года в московском метрополитене функционирует бесплатная сеть wi-fi, которая действует в более чем 5000 вагонах метро. Согласно данным официальной статистики, в сети wi-fi метрополитена ежедневно осуществляется 2,5 млн подключений, при этом подвижной состав метрополитена относится к разным годам выпуска и характеризуется разным уровнем искусственной освещенности.

■ ЦЕЛЬ

Изучение использования электронных устройств студентами-медиками в вагонах метрополитена и оценка ими риска такого использования с последующим изучением уровня искусственной освещенности в вагонах метрополитена.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были использованы социологический, инструментальный, статистический методы.

Проведено анкетирование с помощью сервиса Google Forms. Опросники разработаны преподавателями кафедры гигиены педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, имеющими сертификат специалиста «Гигиеническое воспитание», «Гигиена детей и подростков», «Общая гигиена».

На вопросы об использовании электронных устройств в транспорте отвечали студенты «Медицинского колледжа №2». Опрос проводился до и после проведения работы по гигиеническому воспитанию (лекций по вопросам ЗОЖ). В первом анкетировании приняли участие 123 студента (94% девушек и 6% юношей), во втором 111 студентов 1–2 курсов.

Кроме того, было проведено анкетирование 272 студентов 1–6 курсов РНИМУ им. Н.И. Пирогова (80% девушек и 20% юношей).

Также в анкетировании участвовали 176 преподавателей вузов и колледжей (75% женщин и 25%

мужчин). При этом 63,6% опрошенных преподавателей работали в вузах медицинского профиля и 4,0% в колледжах (вели дисциплины, относящиеся к медико-профилактическим наукам, а следовательно, владели знаниями по вопросам ЗОЖ).

Критерии включения в исследование – студент, преподаватель, корректно заполненный опросник. Критерии исключения – иная категория респондентов, некорректно заполненный опросник.

Респондентам были предложены вопросы о возрасте, поле, курсе обучения (стаже работы для преподавателей), образовательной организации, использовании электронных устройств в общественном транспорте, субъективной оценке состояния органа зрения. Респонденты также отвечали на вопросы оценочного характера, например, «Оцените степень риска...», которые связаны с субъективной оценкой влияния факторов риска на состояние здоровья и, в частности, на орган зрения. Суммарный риск воздействия фактора был оценен по шкале от 0 до 10 баллов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Использовались описательная статистика, критерии t-Стюдента, критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Предварительно оценивали соответствие полученных значений закону нормального распределения вариационного ряда. Дополнительно использован иерархический кластерный анализ по методу Уорда (Ward's method), итогом которого явилось построение дендрограмм («сосульчатая диаграмма»). Это позволило разработать шкалы в баллах с выделением групп респондентов («адекватная оценка», «недооценка риска воздействия фактора» и «переоценка риска воздействия фактора»). Средняя «адекватная оценка риска воздействия фактора» для студентов колледжа составила 5–8 баллов, а для студентов вузов и преподавателей – от 6 до 8 баллов.

Исследование не ущемляло права человека, не подвергало опасности респондентов, соответствовало требованиям биомедицинской этики, было рассмотрено и одобрено в соответствии с правилами GCP этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Минздрава России. Все исследования проведены с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС).

Были проведены измерения уровня искусственной освещенности с помощью поверенного комбинированного прибора «ТКА-ПКМ (43)», производство «НТМ-Защита» (Россия). Измерения проводились в трех частях вагонов 81-714, 81-714.5м, 81-766 в двух точках, имитирующих «рабочую поверхность» — при возможном использовании электронного устройства в положении сидя (120 см) и стоя (150 см). Всего выполнено 72 измерения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У современных студентов-медиков зрительная работа выполняется в разных местах: в колледже, вузе, дома, в общественном транспорте. И если в условиях колледжа и вуза можно ожидать соответствия условий выполнения зрительной работы требованиям СанПиН, то в общественном транспорте дело чаще всего обстоит иначе.

Как студенты-медики, так и их преподаватели имеют проблемы со стороны органа зрения и субъективно оценивают свое зрение как «удовлетворительное» и/или «плохое» (таблица 1).

Среди студентов медицинского вуза и медицинского колледжа в 2,0 раза больше тех, кто оценивает свое зрение как «отличное», что объяснимо с точки зрения возраста и состояния здоровья, присущих возрасту. Однако среди студентов-медиков в 2,5 раза больше тех, кто оценивает свое зрение как «плохое» по сравнению с преподавателями, что является достаточно тревожным фактом. Так, среди студентов медицинского колледжа 51,2% не имели функциональных отклонений и хронических заболеваний со стороны органа зрения, 5,7% отметили наличие компьютерно-зрительного синдрома, 15,4% имели миопию слабой степени, 12,2% имели миопию средней степени, 8,1% — астигматизм, остальные затруднились назвать диагноз.

Среди респондентов 79,7% студентов колледжа, 93,4% студентов вуза и 30,9% преподавателей ежедневно используют электронные устройства в общественном транспорте. Причем 86,7% студентов используют электронные устройства в зоне wi-fi в вагонах метрополитена, т.е. в местах, где можно предположить недостаточный уровень искусственной освещенности.

Субъективная оценка риска использования респондентами электронных устройств в транспорте, в частности в вагонах метрополитена, представлена в таблице 2.

Далее в ходе исследования были проведены измерения уровня искусственной освещенности в зоне wi-fi вагонов пассажирских электропоездов московского метрополитена. Установлена следующая закономерность: средние уровни искусственной освещенности ($M \pm m$) достоверно выше ($p \leq 0,05$) в точке «стоя» $330,5 \pm 20,5$ лк, по сравнению с точкой «сидя» — $202,9 \pm 23,6$ лк соответственно, что может быть объяснено, с одной стороны, удаленностью от источника и, с другой стороны, наличием затеняющих элементов.

Респонденты	Субъективная оценка состояния органа зрения			
	Отличное	Хорошее	Удовлетворительное	Плохое
Студенты колледжа	30,1 $\pm$ 4,1	24,4 $\pm$ 3,9	26,8 $\pm$ 3,9	18,7 $\pm$ 3,5
Студенты университета	30,1 $\pm$ 2,8	21,5 $\pm$ 2,5	26,0 $\pm$ 2,7	22,4 $\pm$ 2,5
Преподаватели	16,5 $\pm$ 2,8*	33,5 $\pm$ 3,5	42,0 $\pm$ 3,7*	8,0 $\pm$ 2,0

Примечание. * - $p \leq 0,05$

Таблица 1. Субъективная оценка состояния органа зрения студентами-медиками и их преподавателями, %

Table 1. Visual organ state: subjective assessment by medical students and their teachers, %

Установлено, что в зоне wi-fi вагонов пассажирских электропоездов типа 81-714 и 81-714.5м уровни искусственной освещенности не обеспечивают оптимальных условий для зрительной работы. В вагонах 81-714, которые эксплуатируются с 1978 года, среднее значение составило в точке «сидя» $170,0 \pm 19,1$ лк, в точке «стоя» $175,1 \pm 17,7$ лк; минимальное значение составило 92,0 лк, максимальное — 291,0 лк. В вагонах 81-714.5м (эксплуатируются с 1993 года) соответственно — $207,9 \pm 28,6$ лк, $261,1 \pm 32,8$ лк; 128,0 лк, 470,0 лк.

В СанПиН «Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы» в пункте 6.3 уровень освещенности для выполнения зрительной работы нормируется на уровне 300–500 лк, что не обеспечивается при выполнении зрительной работы в вагонах метро, если человек сидит.

Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о недооценке риска студентами-медиками использования электронных устройств в условиях общественного транспорта, с другой стороны, о том, что условия в общественном транспорте не являются оптимальными для осуществления зрительной работы. В то же время наличие возможности подключения к интернету в зоне wi-fi вагонов пассажирских электропоездов метрополитена способствует ежедневному бесконтрольному использованию студентами электронных устройств в условиях недостаточной освещенности.

Полученные данные говорят о необходимости проведения работы по формированию ЗОЖ в части охраны зрения среди студентов-медиков. Значительная роль в обучении навыкам и пропаганде ЗОЖ среди студентов должно отводиться представителям системы образования, так как данная группа взрослого населения имеет профессиональные знания по вопросам ЗОЖ и может использовать эти знания как в повседневной жизни, так и в профессиональной деятельности при организации педагогического процесса [7–8].

В данном исследовании для студентов колледжа были прочитаны лекции по вопросам ЗОЖ. Субъективно адекватно оценивали риск использования электронных устройств в транспорте (5–8 из 10 баллов) $53,6 \pm 4,5\%$ опрошенных студентов колледжа до гигиенического воспитания и $58,5 \pm 4,7\%$ после мероприятий по гигиеническому воспитанию. $29,1 \pm 4,0\%$ студентов колледжа субъективно оценивают риск на 1–4 балла (т.е. недооценивают его) до гигиенического воспитания и $13,1 \pm 3,1\%$ после мероприятий по гигиеническому воспитанию ($p \leq 0,05$).

Вопросы о степени риска влияния факторов риска на состояние здоровья. Оцените степень риска для здоровья...	«Адекватная оценка риска воздействия фактора», баллы	Средняя оценка риска воздействия фактора студентами колледжа, $M \pm m$	Доля студентов колледжа, недооценивающих риск воздействия фактора, %	Средняя оценка риска воздействия фактора студентами вуза, $M \pm m$	Доля студентов вуза, недооценивающих риск воздействия фактора, %	Средняя оценка риска воздействия фактора преподавателями, $M \pm m$	Доля преподавателей, недооценивающих риск воздействия фактора, %
использования электронных устройств в транспорте	5–8 для студентов колледжа; 6–8 для студентов вуза и преподавателей	5,4±0,2	21,9±3,7	5,6±0,2	49,2*±3,0	7,9±0,1	16,4±2,6
недостаточного уровня освещенности в транспорте		5,3±0,1	29,2±4,1	6,7±0,1	34,2±2,9	-	-

Примечание. * - $p \leq 0,05$

Таблица 2. Субъективная оценка риска использования электронных устройств в транспорте студентами-медиками и их преподавателями, $M \pm m$, %

Table 2. The risk of using electronic devices in transport: subjective assessment by medical students and their teachers, $M \pm m$, %

Средний балл субъективной оценки ($M \pm m$) риска использования электронных устройств в транспорте оценивали на 5,3±0,2 балла студенты колледжа до гигиенического воспитания и на 6,6±0,2 после мероприятий по гигиеническому воспитанию ($p \leq 0,05$).

Субъективно адекватно оценивали риск использования электронных устройств в условиях недостаточного уровня освещенности (5–8 из 10 баллов) 64,3±4,8% опрошенных студентов колледжа до гигиенического воспитания и 51,3±4,6% после мероприятий по гигиеническому воспитанию. 29,2±4,0% студентов колледжа субъективно оценивают риск на 1–4 балла, т.е. недооценивали его, до гигиенического воспитания и 18,4±3,6% после мероприятий по гигиеническому воспитанию ($p \leq 0,05$).

Средний балл субъективной оценки риска использования электронных устройств в условиях недостаточного уровня освещенности оценивали на 5,4±0,1 балла студенты колледжа до гигиенического воспитания и на 7,1±0,2 после мероприятий по гигиеническому воспитанию ($p \leq 0,05$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Использование электронных устройств любой категорией населения и особенно детьми, подростками и молодежью должно предусматривать информированность о возможном негативном влиянии этих устройств на здоровье и сформированность навыков их безопасного использования [4–6].

В результате исследования установлено, что большинство студентов-медиков используют электронные устройства в зоне wi-fi в вагонах метрополитена. Также установлено, что присутствует недостаточный уровень искусственной освещенности в зоне wi-fi в ряде вагонов пассажирских электропоездов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведенная работа по гигиеническому воспитанию побудила студентов колледжа задуматься о проблеме, снизилось число лиц, недооценивающих воздействие фактора. 13,5% студентов колледжа ответили, что воздержатся от зрительной работы в условиях недостаточной освещенности.

■ ВЫВОДЫ

Выявлен фактор риска, который может формировать отклонения со стороны органа зрения у студентов-медиков, особенно если студенты недооценивают и игнорируют этот фактор. Выявленный фактор является управляемым и связан со сформированностью у студентов-медиков навыков ЗОЖ.

Для профилактики нарушений со стороны органа зрения необходима разъяснительная работа, которую должны осуществлять преподаватели. Так, студентам можно рекомендовать не использовать электронные устройства в условиях недостаточной освещенности, ограничить время использования электронных устройств в зоне wi-fi в вагонах метрополитена, в случаях же использования делать это в положении стоя. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ushakov IB, Melihova EP, Libina II, Gubina OI. Hygienic and psychophysiological features of the formation of the health of students of a medical university. *Hygiene and sanitation*. 2018;97(8):756–761. (In Russ.). [Ушаков И.Б., Мелихова Е.П., Либина И.И., Губина О.И. Гигиенические и психофизиологические особенности формирования здоровья студентов медицинского вуза. *Гигиена и санитария*. 2018;97(8):756–761]. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-8-756-761
2. Setko NP, Bulychева EV, Beylina E.B. Hygienic assessment of functional reserves and adaptive capabilities of students. *Hygiene and sanitation*. 2017;96(2):166–170. (In Russ.). [Сетко Н.П., Булычева Е.В., Бейлина Е.Б. Гигиеническая оценка функциональных резервов и адаптационных возможностей студентов. *Гигиена и*

санитария. 2017;96(2):166–170]. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-2-166-170

3. Kuchma VR, Sukhareva LM, Rapoport IK, et al. Population health of the child population, health risks and sanitary-epidemiological well-being of students: problems, solutions, technology activities. *Hygiene and sanitation*. 2017;96(10):990–995. (In Russ.). [Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Рапопорт И.К. и др. Популяционное здоровье детского населения, риски здоровью и санитарно-эпидемиологическое благополучие обучающихся: проблемы, пути решения, технологии деятельности. *Гигиена и санитария*. 2017;96(10):990–995]. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-10-990-995

4. Hue JE, Rosenfield M, Saß G. Reading from electronic devices versus hardcopy text. *Work*. 2014;47(3):303–307. doi: [10.3233/WOR-131777](https://doi.org/10.3233/WOR-131777)
5. Gowrisankaran S, Sheedy JE. Computer vision syndrome: A review. *Work*. 2015;52(2):303–314. doi: [10.3233/WOR-152162](https://doi.org/10.3233/WOR-152162)
6. Jaiswal S, Asper L, Long J, et al. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. *Clin Exp Optom*. 2019;102(5):463–77. doi: [10.1111/cxo.12851](https://doi.org/10.1111/cxo.12851)
7. Skoblina NA, Shpakov AI, Markelova SV, et al. Students' subjective assessment of the impact of risk factors on vision when using electronic devices. *Public health and habitat*. 2020;4(325):48–51. (In Russ.). [Скоблина Н.А., Шпаков А.И., Маркелова С.В. и др. Субъективная оценка студентами влияния факторов риска на зрение при использовании электронных устройств. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020;4(325):48–51]. doi: [10.35627/2219-5238/2020-325-4-48-52](https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-325-4-48-52)
8. Matyukhin VV, Shardakova EF, Yampolskaya EG, Elizarova VV. Substantiation of physiological and ergonomic measures to reduce the development of fatigue when working with video display terminals. *Health Risk Analysis*. 2017;3:66–75. (In Russ.). [Матюхин В.В., Шардакова Э.Ф., Ямпольская Е.Г., Елизарова В.В. Обоснование физиолого-эргономических мероприятий по снижению развития утомления при работе с видеодисплейными терминалами. *Анализ риска здоровью*. 2017; 3: 66–75. doi: [10.21668/health.risk/2017.3.08](https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.3.08)

УДК 617-7

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-164-169

Сегментарная нестабильность в поясничном отделе позвоночника при дегенеративно-дистрофических заболеваниях

А.П. Фраерман², А.В. Яриков^{1,2}, А.О. Котельников³, И.И. Смирнов², В.А. Леонов²,
М.В. Хомченков³, О.А. Перлмуттер², А.Г. Соснин¹

¹ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (Нижний Новгород, Россия)

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39» (Нижний Новгород, Россия)

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России (Курган, Россия)

Аннотация

12–40% лиц с болью в пояснице имеют нестабильность позвоночника при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника. В работе освещены биомеханические основы развития сегментарной нестабильности и представлены различные гипотезы развития данного состояния. Приведены современные методы нейровизуализации, применяемые в диагностике сегментарной нестабильности: рентгенография, функциональная спондилография, КТ, функциональная КТ, МРТ.

Также в работе приведены провокационные тесты, применяемые в диагностике нестабильности: пассивное разгибание поясничного отдела позвоночника, стояние, сидение, про-нестабильность, «ножницы», компрессия остистых отростков, в положении стоя наклон вперед и др.

Авторы поделились своим опытом диагностики сегментарной нестабильности.

Несоответствие данным инструментальных обследований и жалоб пациента, малоизученные ротационная и боковая нестабильность при остеохондрозе указывают на необходимость более детального изучения нестабильности позвоночника в целом.

Ключевые слова: сегментарная нестабильность, позвоночно-двигательный сегмент, биомеханика позвоночника, боли в спине.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Фраерман А.П., Яриков А.В., Котельников А.О., Смирнов И.И., Леонов В.А., Хомченков М.В., Перлмуттер О.А., Соснин А.Г. Сегментарная нестабильность в поясничном отделе позвоночника при дегенеративно-дистрофических заболеваниях. *Наука и инновации в медицине*. 2020;5(3):164-169
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-164-169

Сведения об авторах

Фраерман А.П. – д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник группы «Микронейрохирургия».
ORCID: 0000-0002-5476-7069

Яриков А.В. – к.м.н., нейрохирург. ORCID: 0000-0002-4437-4480

Котельников А.О. – травматолог-ортопед. ORCID: 0000-0002-8879-1462

Смирнов И.И. – нейрохирург. ORCID: 0000-0002-1766-9515

Леонов В.А. – нейрохирург. ORCID: 0000-0001-6228-4879

Хомченков М.В. – травматолог-ортопед. ORCID: 0000-0001-8480-6667

Перлмуттер О.А. – д.м.н., профессор, нейрохирург.

ORCID: 0000-0003-2894-4110

Соснин А.Г. – травматолог-ортопед. ORCID: 0000-0003-4188-0881

Автор для переписки

Яриков Антон Викторович

Адрес: пр. Кирова, д. 20 кв. 27,

г. Нижний Новгород, Россия.

E-mail: anton-yarikov@mail.ru

Тел.: +7(950) 618 13 54.

ПДС – позвоночно-двигательный сегмент; ПОП – поясничный отдел позвоночника; ФС – фасеточный сустав; МПД – межпозвоночный диск.

Рукопись получена: 20.06.2020

Рецензия получена: 21.07.2020

Решение о публикации принято: 23.07.2020

Lumbar spine segmental instability in degenerative spine conditions

Aleksandr P. Fraerman², Anton V. Yarikov^{1,2}, Aleksandr O. Kotelnikov³, Igor I. Smirnov²,
Vasilii A. Leonov², Maksim V. Khomchenkov³, Olga A. Perlmutter², Andrei G. Sosnin¹

¹Privolzhsky District Medical Center FMBA (Nizhny Novgorod, Russia)

²City Clinical Hospital No. 39 (Nizhny Novgorod, Russia)

³National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russia)

Abstract

12–40% of people with low back pain have spinal instability in degenerative-dystrophic diseases of the spine. The paper highlights the biomechanical basis for the development of segmental instability and discusses various hypotheses for the development of this condition. The authors describe the modern methods of neuroimaging used in the diagnosis of segmental instability, such as radiography, functional spondylography, CT, functional CT, MRI.

Further, the paper presents provocative tests used in the diagnosis of instability: passive extension of the lumbar spine, standing, sitting, pron-instability, "scissors", compression of spinous processes, forward lean in standing position, and some others.

The authors shared their experience in diagnosing segmental instability.

However, the discrepancy between the data of instrumental examinations and patient complaints, poorly studied rotational and lateral instability in osteochondrosis indicate the need for a more detailed study of the instability of the spine as a whole.

Keywords: segmental instability, vertebral-motor segment, spine biomechanics, back pain.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Fraerman AP, Yarikov AV, Kotelnikov AO, Smirnov II, Leonov VA, Khomchenkov MV, Perlmutter OA, Sosnin AG. **Lumbar spine segmental instability in degenerative spine conditions.** *Science & Innovations in Medicine.* 2020;5(3):164-169
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-164-169

Information about authors

Aleksandr P. Fraerman – PhD, Professor, neurosurgeon, leading researcher of the group "Microneurosurgery".
ORCID: 0000-0002-5476-7069

Anton V. Yarikov – PhD, neurosurgeon. ORCID: 0000-0002-4437-4480

Aleksandr O. Kotelnikov – orthopedic traumatologist. ORCID: 0000-0002-8879-1462

Igor I. Smirnov – neurosurgeon. ORCID: 0000-0002-1766-9515

Vasilii A. Leonov – neurosurgeon. ORCID: 0000-0001-6228-4879

Maksim V. Khomchenkov – orthopedic traumatologist. ORCID: 0000-0001-8480-6667

Olga A. Perlmutter – PhD, Professor, neurosurgeon. ORCID: 0000-0003-2894-4110

Andrei G. Sosnin – orthopedic traumatologist. ORCID: 0000-0003-4188-0881

Corresponding Author

Anton V. Yarikov

Address: apt. 27, b. 20, Kirov av.,

Nizhny Novgorod, Russia.

E-mail: anton-yarikov@mail.ru

Phone: +7 (950) 618 13 54.

Received: 20.06.2020

Revision Received: 21.07.2020

Accepted: 23.07.2020

ВВЕДЕНИЕ

Нестабильность позвоночника в позвоночно-двигательном сегменте (ПДС) является одной из причин боли и встречается у 12–40% лиц с болью в поясничном отделе позвоночника (ПОП) [1, 2]. При этом нестабильность ПДС в ПОП остается малоизученной проблемой. Клиническая картина нестабильности ПДС не является специфической, а отношения между жалобами на нее, симптомами и данными инструментальных методов обследования представляются спорными [3]. ПДС состоит из двух смежных позвонков с их фасеточными суставами (ФС), межпозвонковым диском (МПД) и прилежащими мышечно-связочными структурами. В обычных условиях повседневной жизни ПОП должен соответствовать основным функциональным требованиям, таким как прочность, мобильность и стабильность [1, 4, 5].

ТЕРМИНОЛОГИЯ

В настоящее время нестабильность в ПДС определяется как патологический процесс, в основе которого лежит механическое смещение позвонков относительно друг друга, сопровождающийся болью в ПОП [4]. Расширение объема движений в ПДС без патологического смещения также рассматривают как проявление нестабильности [1]. В практической деятельности термин «нестабильность» – это своего рода «собирательный образ». White A.A. и Panjabi M.M. определили нестабильность ПДС как утрату способности сохранять индивидуальный объем и паттерн движений при воздействии физиологических нагрузок, при которых не отмечается ни признаков анатомического повреждения структур, ни признаков компрессии нервных структур, не развиваются структурные изменения [6, 7].

Американской ассоциацией нейрохирургов было дано следующее определение: нестабильность ПДС – это развитие движений в ПДС, превышающих нормальные значения, при любой нагрузке на ПОП [1]. В свете своей теории Panjabi M.M. приводит следующее определение: нестабильность – это значимое снижение потенциала стабилизирующей системы ПОП для поддержания межпозвонковых нейтральных зон в физиологических пределах (в которых не развиваются неврологический дефицит, деформация позвоночника или болевой синдром). Panjabi M.M. различает 2 типа нестабильности: сегментарная и клиническая, в обоих случаях происходит патологическое расширение нейтральной зоны.

Сегментарная нестабильность проявляется патологической подвижностью и смещением позвонков относительно друг друга (нарушение пассивной системы). Клиническая нестабильность не проявляется

патологической подвижностью в ПДС и смещением позвонков относительно друг друга (нарушение активной системы или нарушение нейронального контроля) [1].

Kirkaldy-Willis W.H. и Farfan H.F. определяли нестабильность как положение, при котором клиническое состояние пациента ухудшается под действием минимальных движений, провоцирующих усиление клинической симптоматики [8]. Они сделали акцент на клиническую составляющую синдрома. Интересно отметить, что ими было предложено включить последние стадии дегенеративно-дистрофического поражения, проявляющиеся ограничением подвижности ПДС, в категорию нестабильного состояния. Если рассматривать понятие «нестабильность» с точки зрения технического определения, то такое предложение неверно, поскольку при ограничении подвижности системы она не может становиться нестабильной [7].

Olsson T.H., Schneider G. et al. [9] на примере оценки движений у лиц со спондилолистезом доказали, что нестабильность не всегда связана с увеличением амплитуды движения в ПДС, а может проявляться патологическим направлением движения в сагиттальной плоскости или смещением центра ротации.

Beazell J. et al. предлагают выделять механическую нестабильность и функциональную [10]. По их мнению, механическая нестабильность проявляется смещением, выявляемым при функциональных пробах, и связана со структурным повреждением ПДС. Механическая нестабильность может быть симптомной и асимптомной. Функциональная нестабильность связана с нарушением нейромышечного контроля ПДС. Beazell J. et al. высказывают предположение, что пациентов с симптомной механической нестабильностью следует рассматривать как кандидатов на спондилодез, а лиц с функциональной нестабильностью необходимо лечить лечебной физкультурой и укреплением мышечного корсета ПОП.

В настоящий момент наиболее полным представляется определение нестабильности, включающее 3 существенных компонента:

- биомеханический субстрат – утрату способности ПДС обеспечивать физиологические перемещения позвонков относительно друг друга;

- нарушение физиологических смещений позвонков относительно друг друга;

- наличие типичной клинической картины, основным элементом которой является взаимозависимость интенсивности болевого синдрома от нагрузки.

Исходя из всего вышеизложенного, можно дать следующее итоговое определение: нестабильность ПДС представляет собой возникающее по разным причинам

патологическое состояние, ведущий признак которого — недостаточность несущей способности ПОП, проявляющаяся под воздействием нагрузок патологическими перемещениями и болью в ПОП [7].

■ ЭТИОЛОГИЯ

Позвоночник — структура трехмерная, со сложными структуральными взаимоотношениями между составляющими его единую биомеханическую цепь элементами. Стабильность позвоночника определяется структурами (ФС, МПД, связками, мышцами и другими мягкоткаными образованиями), которые обеспечивают его баланс в условиях действующей гравитации [11].

В настоящее время в концепции нестабильности ПДС заметное место занимает гипотеза нейтральной зоны, предложенная Panjabi M.M. [12].

Согласно данной теории, выделяют несколько кинематических параметров движения в ПДС. Первый — это общий объем движений (range of motion — ROM) в ПДС: с нейтрального положения до максимального во всех направлениях (сгибание, разгибание, боковые наклоны, ротация). Общий объем движений формируется из 2 параметров: нейтральная зона и эластичная зона. Нейтральная зона — это объем движений, осуществляемых с минимальным напряжением, зона движений высокой подвижности. Эластичная зона — объем движений, который начинается с окончания нейтральной зоны и заканчивается физиологической границей движений. Эластичная зона — объем движений, требующий напряжения, зона движений высокой ригидности.

Поддержание стабильности ПДС обуславливается 3 системами: структурной, или пассивной (костно-связочный аппарат), мышечной, или активной, и нейронным контролем. Нормальное функционирование

каждой системы и их нормальное взаимодействие друг с другом обуславливает стабильность ПДС [13].

Дегенеративное поражение МПД является одной из ведущих причин нестабильности ПДС, поэтому иногда используют термин «дискогенная нестабильность» [7]. Стоит отметить, что нарушение стабильности проявляется несостоятельностью всех структур ПДС и вычлнить ведущий или первичный элемент не всегда возможно. Для тактики лечения этот фактор имеет ограниченное значение.

Говоря о дискогенной нестабильности, возможно, противопоставляют ее видам, связанным с первичными изменениями в структуре костной ткани (после перелома, посттравматической и т.д.), ятрогенной (после резекции опорных структур ПОП) или при некоторых заболеваниях (спондилолистезе) [14]. Cinotti G. et al. выделяют анатомию ФС как фактор, влияющий на развитие спондилолистеза [15].

Авторы сравнили анатомию ФС между пациентами со спондилолистезом и здоровыми людьми. Выявлено, что для лиц со спондилолистезом характерна более сагиттальная ориентация ФС. При проведении функциональных спондилограмм Cinotti G. et al. выявили обратную закономерность: нарастание смещения (нестабильность) характерно больше при коронарной ориентации ФС. Также они выдвигают гипотезу ремоделирования нижнего суставного отростка, увеличение угла между ним и ножкой позвонка, результатом чего является «съезжание» позвонка вперед.

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Типичным симптомом нестабильности в ПДС считается боль в области пораженного ПДС [16]. Р. O'Sullivan в зависимости от стороны движения ПОП,

Тест	Чувствительность, %	Специфичность, %	Техника выполнения провокационного теста
Пассивное разгибание ПОП в пром-позиции	84	90	Больной лежит на животе, а вертебролог за стопы постепенно поднимает его выпрямленные нижние конечности на высоту 30 см
Стояние	70	-	Через 15–20 мин. у пациентов в положении стоя усиливается болевой синдром
Сидение	70	-	
Пром-нестабильность	61	57	Исследуемый находится в пром-позиции, грудь и живот на столе, бедра свисают с края стола, а стопами больной упирается в пол, без напряжения. Вертебролог проводит компрессию остистых отростков зоной гипотенора. Иногда пациент отмечает появление болевого синдрома. Далее исследуемый поднимает ноги, и повторяют компрессию. Если в дальнейшем боли нет, тест считают положительным
«Ножницы»	57	48	Пациент стоит, положив ладонь на ладонь внизу живота. Вертебролог кладет одну руку на перекрещенные ладони пациента, другую кладет в область L5 позвонка. Далее клиницист форсированным встречным движением обеих рук оказывает компрессию. Далее вертебролог переставляет обе руки выше на один уровень ПОП. При возникновении типичной боли для больного тест определяют как положительный
Компрессия остистых отростков	46	81	
В положении стоя наклон вперед	45		
Лежа на спине постепенное опускание полусогнутых в коленях ног	37	72	Испытуемый поднимает обе нижние конечности, сгибает в коленных суставах и постепенно опускает ноги. Иногда ноги падают на стол из-за резко возникшей боли в ПОП
Боль, возникающая при сидении и облегчающаяся при вставании	31	100	
Сгибание-выпрямление	26	85	Больной наклоняется вперед и затем выпрямляется. Если при выпрямлении возникает боль, то тест считается положительным
В положении стоя боль с ощущением «провала» позвоночника	18	88	

Таблица 1. Наиболее распространенные тесты для клинической оценки нестабильности в ПДС
Table 1. Most used tests for clinical assessment of spinal-motor segment instability

усиливающей болевой синдром у больного с нестабильностью, выделяет 4 вида нестабильности: флексионный, экстензионный, латеральный, множественный (болевой синдром увеличивается при наклоне в любую сторону) [17]. В 70% случаев боль усиливается в положении стоя и сидя [1]. Наклоны вперед усиливают боль в 45% случаев. В **таблице 1** приведены данные литературы о чувствительности, специфичности и технике выполнения провокационных тестов в диагностике клинической нестабильности ПДС.

Исходя из данных таблицы, самым точным представляется тест пассивного разгибания ПОП. Еще один известный провокационный тест — разгрузки ПОП (болевой синдром исчезает или значительно снижается в горизонтальном положении, разгрузке ПОП или при внешней иммобилизации) [7].

■ ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПДС

Диагностика нестабильности ПДС остается спорным вопросом и непростой задачей для практикующего врача, что, в свою очередь, определяет неоднозначность подходов в ее лечении [4, 18, 19].

Рентгенография. Клювовидный остеофит — это костный вырост, возникающий близко к краю МПД, из апофиза тела позвонка и направленный к МПД. Формирование клювовидного остеофита расценивается как результат стабилизации ПДС [4].

Функциональная спондилография. Традиционным методом оценки нестабильности в ПДС представляется проведение функциональных спондилограмм проб в боковой проекции: в положении максимального сгибания и максимального разгибания [5, 12]. При исследовании анализируют величину нарастания смещения в ПДС в зависимости от положения ПОП [3, 20]. Некоторые авторы рекомендуют проводить функциональную спондилографию при фиксированном тазе. В таком случае при сгибании вперед пациент сидит, а при разгибании назад стоит, упершись крестцом в край стола. Сторонники такой методики утверждают, что таз фиксируется и исключается его ротация при исследовании. Pierer C. et al. считают, что функциональную спондилографию у лиц с дегенеративным спондилолистезом можно проводить в положении сгибания и в нейтральном положении [21]. Проанализировав результаты спондилографии 87 больных (сгибание, нейтральная позиция, разгибание), авторы выявили, что нарастание смещения при флексии—нейтральной позиции такое же, как и при флексии—экстензии. Еще в конце 70-х годов XX века было установлено, что физиологический диапазон мобильности в переднезаднем направлении при флексии—экстензии в ПДС на ПОП составляет 2 мм. Friberg O. считал патологической трансляцию более 5 мм [22]. Далее было подтверждено, что смещение более 3 мм коррелирует с болью в ПОП.

Вторым критерием, который оценивают при проведении функциональных спондилограмм ПОП, представляется угол между замыкательными пластинками позвонков заинтересованного ПДС. Угол, превышающий 10°, считают признаком нестабильности ПДС.



Рисунок 1. Функциональная спондилография ПОП. В ПДС L4-5 визуализируется сагиттальная трансляция более 4 мм.

Figure 1. Lumbar spine functional spondylography. A sagittal translation of more than 4 mm visualizes in segments L4-5.

В научной литературе распространенным термином, обозначающим данный угол, является термин «ангуляция» [23]. Ochia R.S. et al. предлагают критериями нестабильности считать ангуляцию более 4°, трансляцию более 6 мм [24]. В настоящее время сегментарная нестабильность, выявляемая при функциональной спондилографии, определяется критериями White A.A. и Panjabi M.M.: сагиттальная трансляционная более 4 мм или 15% и/или боковая ангуляция более 10° (**рисунки 1 и 2**) [2, 25].

Проблемой оценки нестабильности при функциональной спондилографии может явиться болевой синдром и/или мышечно-тонический синдром, которые могут не позволить пациенту полностью выполнить сгибание и разгибание ПОП [1, 7].

Функциональная КТ обладает большей чувствительностью для выявления аномальной подвижности ПДС. Если говорить о конкретных видах нестабильности (ротационной и т.д.), то ее невозможно выявить по функциональным спондилограммам, и только с помощью

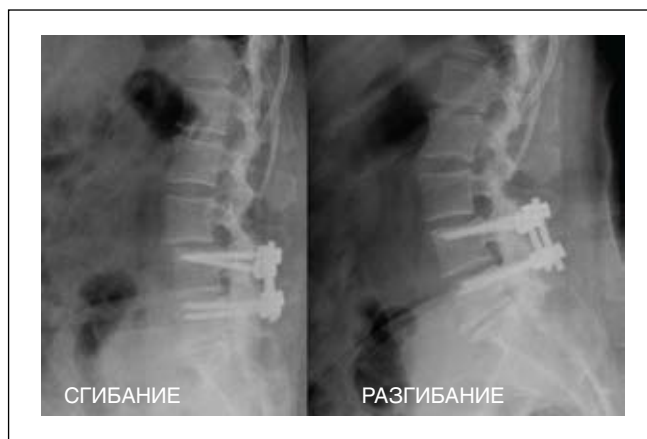


Рисунок 2. Функциональная спондилография ПОП.

Больной ранее перенес спондилодез ПДС L4-5. В отдаленном послеоперационном периоде развился синдром смежного уровня в виде нестабильности в ПДС L3-4. В ПДС отмечается сагиттальная трансляция более 4 мм и боковая ангуляция.

Figure 2. Lumbar spine functional spondylography. The patient had previously undergone spondylodesis of segments L4-5. In the long-term postoperative period, the adjacent segment disease developed in the form of instability in segments L3-4. A sagittal translation of more than 4 mm and lateral angulation are visualized in spinal-motor segments.

Тип Modic	Интенсивность сигнала на T1-ВИ	Интенсивность сигнала на T2-ВИ	Гистологический процесс по стадиям
I	Гипо-	Гипер-	Отек замыкательных пластин
II	Гипер-	Гипер-	Жировое перерождение
III	Гипо-	Гипо-	Склероз

Таблица 2. Изменения типа Modic
Table 2. The Modic type changes

трехплоскостной КТ можно получить значимые данные [7, 24].

MPT. У некоторых больных с остеохондрозом позвоночника на МРТ определяют изменения в замыкательных пластинках позвонков и прилежащем губчатом веществе на уровне пораженного МПД. Данные изменения связаны с развитием асептической воспалительной реакции в области замыкательных пластин. В настоящее время данные МРТ-признаки в замыкательных пластинках получили названия «изменения Modic». «Изменения Modic» разделяют на 3 типа [1]. Все типы изменения Modic, интенсивность сигнала ВИ на МРТ и их гистологический процесс представлены в **таблице 2**.

Наиболее частое проявление изменений Modic — болевой синдром в области пораженного ПДС. Асимптомное течение изменений Modic, по данным различных авторов, встречается в 2–10% наблюдений [26].

Обнаружение изменений Modic в ряде случаев требует дифференциального диагноза со спондилондисцитом. По данным Toyone T. et al., у 70% пациентов с Modic I и 16% пациентов с Modic II при выполнении функциональных спондилограмм отмечали гипермобильность пораженного ПДС, причем гипермобильность и боль в ПОП четко не коррелировали друг с другом [27].

В связи с этим изменения Modic рассматриваются некоторыми специалистами как признак нестабильности, хотя существуют работы, опровергающие данный тезис [1]. Hayashi T. et al., оценивая данные кинематических МРТ 450 пациентов, выявили значимую прямую корреляционную связь между изменениями Modic с дегенерацией МПД по Pfirrmann, а также с трансляционно-ангуляционными изменениями в ПДС (**рисунок 3**) [19]. Они определили, что наибольшая мобильность ПДС прослеживается при изменениях I типа, а трансляция — при II типе Modic. Не исключено, что в случае изменений Modic имеет место быть так называемая клиническая, или функциональная, нестабильность по теориям Panjabi M.M. и Beazell J.

Kim K.T. et al. сообщили, что индекс высоты МПД (отношение вертикального размера МПД к аналогичному размеру тела позвонка) напрямую коррелирует с объемом движений в ПДС ПОП [28]. Снижение высоты МПД значительно уменьшает диапазон движения в ПДС. К аналогичным результатам пришли и отечественные исследователи [29]. Надулич К.А. и соавт. доказали, что менее выраженные дегенеративные изменения МПД и ФС, выявление высокого МР-сигнала в T2-ВИ, большее расстояние между суставными отростками ФС напрямую коррелируют с нестабильностью в ПДС [30]. Это объясняется тем, что гипертрофированные ФС обеспечивают достаточную стабильность МПД, несмотря на относительно высокий МПД [31].



Рисунок 3. МРТ ПОП. В ПДС L3-4 по данным функциональной спондилографии имеется нестабильность. По МРТ сохранена высота МПД L3-4 и отмечается II ст. дегенерации по Pfirrmann.
Figure 3. Lumbar spine MRI. There is instability in segments L3-4 according to functional spondylography data. According to MRI data, the height of intervertebral disc L3-4 is preserved and the grade II degeneration according to Pfirrmann is noted.

■ СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В клинической практике отделений нейрохирургии и хирургии позвоночника ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39» (Нижегородский нейрохирургический центр им. А.П. Фраермана), г. Нижний Новгород и ФГБУ РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия им. академика Г.А. Илизарова», г. Курган активно применяются современные методы диагностики нестабильности в ПДС. Используются провокационные мануальные тесты (пассивного разгибания ПОП, сгибание-выпрямление), данные функциональной спондилографии (ангуляция и сагиттальная трансляция) и МРТ (спондилолистез, изменения Modic, индекс высоты МПД и степень дегенерации МПД и ФС). Это позволяет точно верифицировать нестабильность в ПДС и спланировать объем хирургического вмешательства.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема нестабильности ПДС при дегенеративно-дистрофических заболеваниях ПОП широко изучается. Получены новые данные как о клинических, так и об инструментальных методиках диагностики нестабильности. Однако пока проблема остается недостаточно изученной. Признаки, выявляемые при инструментальных методах исследования и коррелирующие с клиническими проявлениями нестабильности, у некоторых пациентов могут быть абсолютно асимптомными. В то же время в доступной литературе практически не освещены вопросы ротационной и боковой нестабильности ПДС при остеохондрозе. Можно предположить, что самой идеальной инструментальной оценкой стабильности сегмента была бы визуализация всего двигательного паттерна ПОП с 3D-реконструкцией. Вероятно, и развитие новых протоколов нейровизуализации позволит лучше понять биомеханику сегментов ПОП и оценить их стабильность. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nikitin AS, Grin AA. Diagnosis of instability in degenerative disease of the lumbosacral spine. *Nejrohirurgiya*. 2017;3:102–111. (In Russ.). [Никитин А.С., Гринь А.А. Диагностика нестабильности при дегенеративной болезни пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Нейрохирургия*. 2017;3:102–111].
- Davydov EA, Nazarov AS, Tyulkin ON, et al. The use of interspinous distractor from nitinol in the surgical treatment of segmental instability in the lumbar spine. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2015;12(1):76–82. (In Russ.). [Давыдов Е.А., Назаров А.С., Тюлькин О.Н. и др. Применение межостистого дистрактора из нитинола при хирургическом лечении сегментарной нестабильности в поясничном отделе позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(1):76–82]. doi:10.14531/ss2015.1.76-82
- Konovalov NA, Nazarenko AG, Krutko AV, et al. The results of surgical treatment of instability of the spinal motor segment of the lumbar spine. *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko*. 2017;81(6):69–80. (In Russ.). [Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Крутько А.В. и др. Результаты хирургического лечения нестабильности позвоночно-двигательного сегмента поясничного отдела позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2017;81(6): 69–80].
- Murabi Z, Ptashnikov DA, Masevnin SV, et al. Segmental instability of the lumbar spine. Review of foreign literature. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2017;9(4):59–65. (In Russ.). [Мураби З., Пташников Д.А., Масевнин С.В. и др. Сегментарная нестабильность поясничного отдела позвоночника. Обзор зарубежной литературы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017;9(4):59–65].
- Pozdeeva NA, Sorokovikov VA, Nemarov AA. Diagnosis of instability of the spinal motor segment in osteochondrosis of the lumbar spine. *Acta Biomedica Scientifica*. 2007;1(53):36–39. (In Russ.). [Поздеева Н.А., Сорокиков В.А., Немаров А.А. Диагностика нестабильности позвоночно-двигательного сегмента при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. *Acta Biomedica Scientifica*. 2007;1(53):36–39].
- Vissarionov SV, Popov IV. On the issue of spinal instability: terminological disputes. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2007;2(44):94–97. (In Russ.). [Виссарионов С.В., Попов И.В. К вопросу о нестабильности позвоночника: терминологические споры. *Травматология и ортопедия России*. 2007;2(44):94–97].
- Krutko AV, Bajkov ES, Konovalov NA, Nazarenko AG. Segmental instability of the spine: unresolved issues. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2017;14(3):74–83. (In Russ.). [Крутько А.В., Байков Е.С., Коновалов Н.А., Назаренко А.Г. Сегментарная нестабильность позвоночника: нерешенные вопросы. *Хирургия позвоночника*. 2017;14(3):74–83].
- Kirkaldy-Willis WH, Farfan HF. Instability of the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res*. 1982;165:110–123.
- Schneider G, Percy MJ, Bogduk N. Abnormal motion in spondylolytic spondylolisthesis. *Spine*. 2005;30:1159–1164. doi: 10.1097/01.brs.0000162400.06685.37
- Beazell I J, Mullins L M, Grindstaff T. Lumbar instability: an evolving and challenging concept. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*. 2010;18(1):9–14.
- Wilke HJ, Wolf S, Claes LE, Arand M, Wiesend A. Stability increase of the lumbar Spine with different muscle groups. A biomechanical in vitro study. *Spine*. 1995;20:192–198.
- Pozdeeva NA, Sorokovikov VA. The effectiveness of traditional methods for diagnosing instability of the spinal motor segment in the lumbosacral spine. *Acta Biomedica Scientifica*. 2006;4(50):268–271. (In Russ.). [Поздеева Н.А., Сорокиков В.А. Эффективность традиционных методов диагностики нестабильности позвоночно-двигательного сегмента в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. *Acta Biomedica Scientifica*. 2006;4(50):268–271].
- Panjabi M. The stabilizing system of the spine. Part II. Neutral zone and instability hypothesis. *J Spinal Disord*. 1992;5:390–396.
- Zhao F, Pollintine P, Hole BD, Dolan P, Adams MA. Discogenic origins of spinal instability. *Spine*. 2005;30:2621–2630. doi: 10.1097/01.brs.0000188203.71182.c0
- Cinotti G, Postacchini F, Fassari F, Urso S. Predisposing factors in degenerative spondylolisthesis. A radiographic and CT study. *Int Orthop*. 1997;21:337–342.
- Byvalcev VA, Kalinin AA, Belyh EG, et al. Optimization of treatment results for patients with segmental instability of the lumbar spine using a minimally invasive spinal fusion technique. *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko*. 2015;79(3):45–54. (In Russ.). [Бывальцев В.А., Калинин А.А., Бельх Е.Г. и др. Оптимизация результатов лечения пациентов с сегментарной нестабильностью поясничного отдела позвоночника при использовании малоинвазивной методики спондилодеза. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2015;79(3):45–54].
- O'Sullivan P. Lumbar segmental 'instability': clinical presentation and specific stabilizing exercise management. *Manual Therapy*. 2000;5(1):2–12.
- Gopinath P. Lumbar segmental instability: Points to ponder. *J Orthop*. 2015;12:165–167. doi: 10.1016/j.jor.2015.09.005
- Hayashi T, Daubs MD, Suzuki A, et al. Motion characteristics and related factors of Modic changes in the lumbar spine. *J Neurosurg Spine*. 2015;22:511–517. doi: 10.3171/2014.10.SPINE14496
- Cabraja M, Mohamed E, Koeppen D, Kroppenstedt S. The analysis of segmental mobility with different lumbar radiographs in symptomatic patients with a spondylolisthesis. *Eur Spine J*. 2012;21(2):256–261.
- Pieper C, Groetz S, Nadal J, et al. Radiographic evaluation of ventral instability in lumbar spondylolisthesis: do we need extension radiographs in routine exams? *Eur Spine J*. 2014;23(1):96–101.
- Friberg O. Lumbar instability: a dynamic approach by traction-compression radiography. *Spine*. 1987;12:119–129. doi: 10.1097/00007632-198703000-00007
- Kerimbaev TT, Alejnikov VG, Sypabekov SZh, et al. Minimally invasive surgery for instability of the spinal segment with degenerative diseases of the lumbar spine. *Nejrohirurgiya i nevrologiya Kazahstana*. 2014;2(35):13–17. (In Russ.). [Керимбаев Т.Т., Алейников В.Г., Сыпабеков С.Ж. и др. Малоинвазивная хирургия при нестабильности позвоночного сегмента при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2014;2(35):13–17].
- Ochia RS, Inoue N, Renner SM, et al. Three-dimensional in vivo measurement of lumbar Spine segmental motion. *Spine*. 2006;31:2073–2078. doi: 10.1097/01.brs.0000231435.55842.9e
- Konovalov NA, Shevelev IN, Kornienko VN, Nazarenko AG. Clinical and diagnostic assessment of the severity of degenerative lesions of the lumbosacral spine. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii*. 2009;3(3):17–20. (In Russ.). [Коновалов Н.А., Шевелев И.Н., Корниенко В.Н., Назаренко А.Г. Клинико-диагностическая оценка выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009;3(3):17–20].
- Sheng-yun L, Letu S, Jian C, et al. Comparison of Modic changes in the lumbar and cervical spine, in 3167 Patients with and without spinal pain. *PLOS ONE*. 2014;9(12):e114993.
- Toyone T, Takahashi K, Kitahara H, et al. Vertebral bone-marrow changes in degenerative lumbar disc disease an MRI study of 74 patients with low back pain. *J Bone Joint Surg*. 1994;76:757–764.
- Kim KT, Park SW, Kim YB. Disc height and segmental motion as risk factors for recurrent lumbar disc herniation. *Spine*. 2009;34(24):2674–2678.
- Kravcov MN, Mirzametov SD, Zavyalov DM, et al. Relapse of herniated discs after lumbar microdiscectomy: general information, analysis of risk factors. *Rossiiskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova*. 2018;10(1):34–41. (In Russ.). [Кравцов М.Н., Мирзаметов С.Д., Завьялов Д.М. и др. Рецидивы грыж межпозвоноковых дисков после поясничной микродискектомии: общие сведения, анализ факторов риска. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2018;10(1):34–41].
- Nadulich KA, Teremshonok AV, Nagornyy EB, Stadnichenko SYu. Assessment of MR signs of segmental spinal instability in lumbar degenerative spondylolisthesis. In book: *Medicinskaya pomoshch' pri travmah mirnogo i voennogo vremeni. novoe v organizatsii i tekhnologiyah*. 2018:196–197. (In Russ.). [Надулич К.А., Терешонок А.В., Нагорный Е.Б., Стадниченко С.Ю. Оценка МР-признаков сегментарной нестабильности позвоночника при поясничном дегенеративном спондилолистезе. В книге: *Медицинская помощь при травмах мирного и военного времени. Новое в организации и технологиях*. 2018:196–197].
- Hominec VV, Nadulich KA, Nagornyy EB, et al. Features of surgical tactics in the treatment of patients with lumbar degenerative spondylolisthesis. *Genij ortopedii*. 2018;24(2):221–228. (In Russ.). [Хоминец В.В., Надулич К.А., Нагорный Е.Б. и др. Особенности хирургической тактики при лечении больных с поясничным дегенеративным спондилолистезом. *Гений ортопедии*. 2018;24(2):221–228].

УДК 617-7

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-170-175

Комплексная нейровизуализация черепно-мозговой травмы: рентгенография и компьютерная томография

А.В. Яриков^{1, 2, 5}, А.Ю. Ермолаев^{2, 4}, В.А. Леонов^{2, 4}, А.А. Калинин^{3, 2},
А.П. Фраерман⁴, А.И. Астахов², Ю.В. Руднев²

¹ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА (Нижний Новгород, Россия)

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39» (Нижний Новгород, Россия)

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» ФМБА (Москва, Россия)

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород, Россия)

⁵ООО УЗ «Областной диагностический центр» (Владимир, Россия)

Аннотация

Ежегодно 1,5 млн человек погибает от черепно-мозговой травмы, из них 50 тыс. — в России. Современная диагностика черепно-мозговой травмы (ЧМТ) снижает смертность и повышает качество медицинской помощи. В статье рассматриваются современные инструментальные методы диагностики ЧМТ: рентгенография и КТ черепа, КТ-ангиография, КТ-цистернография (КТ-Ц), КТ-перфузия и селективная церебральная ангиография. Рассмотрены преимущества и недостатки каждого из методов. Также описаны показания к каждому из вышеперечисленных методов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, компьютерная томография, КТ-перфузия, рентгенография черепа, КТ-цистернография, КТ-ангиография.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Яриков А.В., Ермолаев А.Ю., Леонов В.А., Калинин А.А., Фраерман А.П., Астахов А.И., Руднев Ю.В. Комплексная нейровизуализация черепно-мозговой травмы: рентгенография и компьютерная томография. Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):170-175
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-170-175

Сведения об авторах

Яриков А.В. — к.м.н., нейрохирург. ORCID: 0000-0002-4437-4480
Ермолаев А.Ю. — нейрохирург, онколог, аспирант. ORCID: 0000-0003-1481-5473
Леонов В.А. — нейрохирург. ORCID: 0000-0001-6228-4879
Калинин А.А. — к.м.н., нейрохирург. ORCID: 0000-0003-0720-4850
Фраерман А.П. — д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник группы «Микронеурология». ORCID: 0000-0002-5476-7069
Астахов А.И. — рентгенолог. ORCID: 0000-0002-5586-5517
Руднев Ю.В. — заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии. ORCID: 0000-0001-7915-0623

Автор для переписки

Яриков Антон Викторович
Адрес: пр. Кирова, д. 20 кв. 27,
г. Нижний Новгород, Россия.
E-mail: anton-yarikov@mail.ru
Тел.: +7(950) 618 13 54.

ЧМТ — черепно-мозговая травма; ГМ — головной мозг; КТ — компьютерная томография; ВКК — вентрикуло-краниальный коэффициент; КТ-Ц — КТ-цистернография; ЦАГ — церебральная ангиография; ДАП — диффузное аксональное повреждение; УГМ — ушиб головного мозга.

Рукопись получена: 20.06.2020

Рецензия получена: 21.07.2020

Решение о публикации принято: 23.07.2020

Complex neuroimaging of traumatic brain injury: radiography and computed tomography

Anton V. Yarikov^{1, 2, 5}, Anton Yu. Ermolaev^{2, 4}, Vasilii A. Leonov^{2, 4}, Aleksandr A. Kalinkin^{3, 2},
Aleksandr P. Fraerman⁴, Aleksei I. Astakhov², Yurii V. Rudnev²

¹Privolzhsky District Medical Center FMBA (Nizhny Novgorod, Russia)

²City Clinical Hospital No. 39 (Nizhny Novgorod, Russia)

³Federal Research and Clinical Center FMBA (Moscow, Russia)

⁴Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

⁵Regional Diagnostic Center (Vladimir, Russia)

Abstract

Every year, 1.5 million people die from traumatic brain injury, 50 thousand of them in Russia. A modern diagnostics of traumatic brain injury (TBI) reduces the mortality and improves the quality of medical care. The article discusses the advanced instrumental methods for diagnosing TBI: X-ray and CT of the skull, CT angiography, CT cisternography (CT-C), CT perfusion and selective cerebral angiography.

The advantages and disadvantages of each method are considered. The authors also described the indications for each of the above-mentioned methods.

Keywords: craniocerebral trauma, computed tomography, CT perfusion, skull X-ray, CT cisternography, CT angiography.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Yarikov AV, Ermolaev AY, Leonov VA, Kalinkin AA, Fraerman AP, Astakhov AI, Rudnev YV. Complex neuroimaging of traumatic brain injury: radiography and computed tomography. Science & Innovations in Medicine. 2020;5(3):170-175
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-170-175

Information about authors

Anton V. Yarikov — PhD, neurosurgeon. ORCID: 0000-0002-4437-4480
Anton Yu. Ermolaev — neurosurgeon, oncologist, post-graduate student. ORCID: 0000-0003-1481-5473

Vasilii A. Leonov — neurosurgeon. ORCID: 0000-0001-6228-4879

Aleksandr A. Kalinkin — PhD, neurosurgeon. ORCID: 0000-0003-0720-4850

Aleksandr P. Fraerman — PhD, Professor, neurosurgeon, leading researcher of the group "Microneurosurgery". ORCID: 0000-0002-5476-7069

Aleksei I. Astakhov — radiologist. ORCID: 0000-0002-5586-5517

Yurii V. Rudnev — the Head of the Department of maxillofacial surgery. ORCID: 0000-0001-7915-0623

Corresponding Author

Anton V. Yarikov
Address: apt.27, b.20, Kirov av.,
Nizhny Novgorod, Russia.
E-mail: anton-yarikov@mail.ru
Phone: +7(950) 618 13 54.

Received: 20.06.2020

Revision Received: 21.07.2020

Accepted: 23.07.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляется одним из наиболее частых видов травматизма и располагается на первом месте среди причин смертности и инвалидизации трудоспособных жителей развитых стран [1, 2, 3]. Ежегодно от ЧМТ в мире погибает 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами [4]. В США ежегодно получают ЧМТ 1,6 млн человек: 51 тыс. из них погибает, а 124 тыс. становятся инвалидами [2, 4, 5]. Существенного снижения смертности и повышения качества оказываемой медицинской помощи лицам с тяжелой ЧМТ можно добиться путем выполнения своевременной диагностики повреждений головного мозга (ГМ) и выполнения экстренной операции до возникновения необратимых дислокационных изменений в стволе ГМ [6, 7, 8]. Под нейровизуализацией понимается комплекс диагностических методов, позволяющих визуализировать структуру, функциональное состояние и некоторые биохимические характеристики вещества ГМ [8, 9].

■ ЦЕЛЬ

Представить роль современных методов инструментальной диагностики (рентгенография, компьютерная томография и церебральная ангиография) черепно-мозговой травмы и описать их преимущества и недостатки.

■ РЕНТГЕНОГРАФИЯ

Рентгенография черепа — один из старейших и до сих пор наиболее доступных методов диагностики ЧМТ [10, 11]. Пострадавшим с подозрением на ЧМТ рентгенографию черепа выполняют в двух взаимоперпендикулярных проекциях (прямой и боковой). При необходимости используют дополнительные укладки (касательные, полуаксиальные, снимки орбит по Резе, височных костей по Шюллеру, Майеру, Стенверсу, Бабчину, придаточных пазух носа и др.) [12]. По данным

рентгенографии верифицируют переломы костей черепа, расхождение черепных швов, присутствие уровня жидкости в верхнечелюстных пазухах или пневмоцефалии [1, 13]. Следует помнить, что краниографию нельзя рассматривать как скрининговый метод диагностики ЧМТ. Чувствительность рентгенографии при верификации переломов костей черепа составляет 60%, а переломов костей лицевого скелета — 40% [14]. Кроме того, рентгенография не позволяет визуализировать вещество ГМ и оценить его повреждения [10, 15].

■ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Компьютерная томография (КТ) — метод получения снимков при помощи рентгеновского излучения, который основан на поперечном сканировании черепа и ГМ пучком рентгеновских лучей [1, 16, 17]. К преимуществам КТ-исследований для первичного обследования пациентов с ЧМТ относятся: доступность, возможность быстрого обследования, совместимость с медицинскими приборами жизнеобеспечения и визуализация вещества ГМ [15, 18, 19].

Стандартная толщина среза при КТ ГМ составляет 5 мм, шаг в зависимости от аппарата — 0,1–1 мм [10, 20]. При подозрении на переломы костей лицевого скелета (рисунки 1 и 2) проводят дополнительное сканирование толщиной среза 1–2 мм с последующей MPR и 3D-реконструкцией [1, 12, 15, 21].

При обнаружении очагов повреждения ГМ описывают их вид, топическое расположение, количество, рентгенологическую плотность (показатели коэффициента поглощения) в единицах Хаунсфилда (ед. Н) объем очагов и перифокального отека в см³, у оболочечных гематом измеряют наибольшую толщину в мм [1, 11, 22]. Оценивают локализацию срединных структур ГМ (прозрачной перегородки, III желудочка и эпифиза) и величину их поперечного смещения в мм [23]. Устанавливают состояние базальных цистерн ГМ,

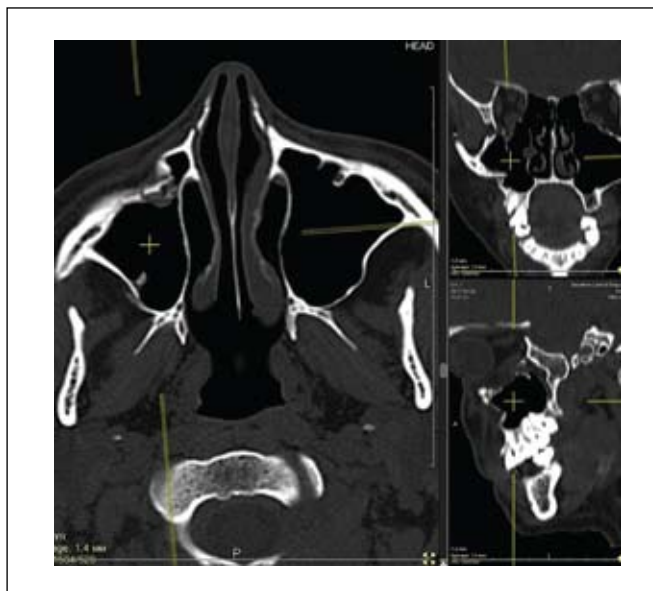


Рисунок 1. КТ костей лицевого скелета в MPR. Перелом верхнечелюстной пазухи справа.

Figure 1. CT of facial bones in MPR. Fracture of the maxillary sinus on the right.

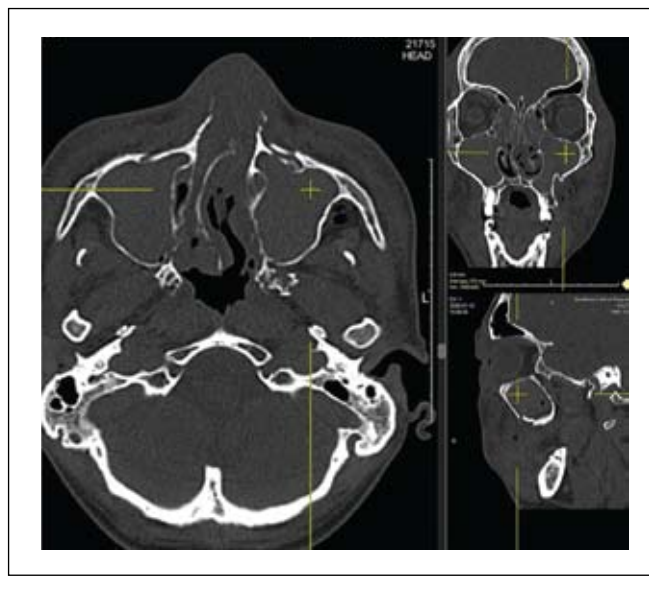


Рисунок 2. КТ костей лицевого скелета в MPR. Перелом верхнечелюстной пазухи с обеих сторон и двусторонний гемосинус.

Figure 2. CT of facial bones in MPR. Fracture of the maxillary sinus on both sides and bilateral hemisinus.

Виды повреждения ГМ	КТ-картина
Диффузное повреждение I	Норма
Диффузное повреждение II	Очаг повреждения невысокой или смешанной плотности более 25 см ³ (в том числе кости или инородные тела) Смещение 0–5 мм Цистерны основания ГМ прослеживаются
Диффузное повреждение III	Очаг повреждения невысокой или смешанной плотности более 25 см ³ Смещение 0–5 мм Цистерны основания ГМ поджаты или не прослеживаются
Диффузное повреждение IV	Очаг повреждения невысокой или смешанной плотности более 25 см ³ Смещение более 5 мм
Удаленные очаги	Любой хирургически удаленный очаг повреждения ГМ
Неудаленные очаги	Очаг повреждения высокой или смешанной плотности объемом более 25 см ³ , хирургически не удаленный

Таблица 1. КТ-классификация ушибов ГМ по L.F. Marshall, et al.
Table 1. CT-classification of MS injuries by L.F. Marshall, et al.

их видимость на всем протяжении, конфигурацию, отношение с прилежащими структурами ГМ [24]. Далее описывают состояние желудочковой системы с обязательным расчетом величины вентрикуло-краниальных коэффициентов (ВКК). ВКК оценивается для установления степени гидроцефалии или сужения желудочков ГМ при его отеке, оценивают эти результаты в динамике. Расчет ВКК производят по общепринятой методике, сопоставляя полученные результаты с возрастными пределами [25, 26, 27].

Для оценки ушибов ГМ и ДАП широко используют КТ-классификацию L.F. Marshall et al. (1992 г.), которая учитывает объем очага ушиба и необходимость хирургического вмешательства (**таблица 1**) [25]. Диффузные повреждения ГМ описаны исходя из их плотности по данным КТ, по состоянию базальных цистерн и величине латеральной дислокации. Эта классификация дает возможность расценивать степень выраженности дислокационного синдрома, а также предсказать результаты лечения у лиц с УГМ и ДАП [1, 4, 28].

A.I. Maas et al. (2005 г.) на основании данных КТ предложили простую в использовании шкалу оценки травматических поражений ГМ, получившую название Rotterdam computed tomography score [28, 29]. Оценку по шкале Rotterdam выполняют, суммируя баллы в каждой из четырех категорий, а затем в конце прибавляют 1 балл. Оценивают следующие категории КТ-признаков (**таблица 2**).

Авторы провели статистическую оценку прогностической точности классификации L.F. Marshall et al. и шкалы Rotterdam. Оказалось, что шкала Rotterdam представляется более точной для оценки прогнозирования исходов при ЧМТ, что достигается путем дополнительного учета у лиц субарахноидального, или внутрижелудочкового, кровоизлияния и более детального описания состояния базальных цистерн. По данным клиницистов, при сумме баллов 0 по шкале Rotterdam летальность насчитывает 0%, при максимальной сумме (6) – 61% [1].

Очаг ушиба по КТ выглядит как очаг повышенной денситометрической плотности (размозженные участки ГМ с кровоизлияниями), окруженный зоной

КТ-признаки	Баллы
Базальные цистерны	0 – норма 1 – поджаты 2 – не визуализируются
Дислокация срединных структур	0 – 0–5 мм 1 – более 5 мм
Эпидуральная гематома	0 – не визуализируется 1 – выявляется
Внутрижелудочковое, или субарахноидальное, кровоизлияние	0 – не визуализируется 1 – выявляется

Таблица 2. КТ-классификация по шкале Rotterdam (2005 г.)
Table 2. Rotterdam computed tomography score, 2005

перифокального отека пониженной плотности, которая развивается уже в первый час ЧМТ [23, 30].

Объем очага УГМ рассчитывается на основании модифицированного эллипсоидного объема [24]: объем очага = $A + B + C / 2$, где А, В и С – три ортогональные величины гематомы в см.

Установлено, что при КТ лишь у 10% лиц с ДАП в остром периоде обнаруживается классическая картина, характеризующаяся точечными геморагиями в области мозолистого тела, на границе белого и серого вещества полушарий ГМ, а также в области ствола и среднего мозга. КТ имеет низкую чувствительность в остром периоде при микроструктурных повреждениях белого вещества, подкорковых структур, ствола ГМ, которые не сопровождаются микрокровоизлияниями [19]. Из-за распада гемоглобина и уменьшения степени поглощения рентгеновских лучей на уровне кровоизлияния на КТ хуже визуализируются подострые и хронические гематомы, а также артефакты от костей черепа – структуры задней черепной ямки и ствола ГМ [4]. Ликворея по КТ верифицируется, если место перелома костей основания черепа совпадает с пазухой, имеющей содержимое, по плотности соответствующее ликвору [31].

Высокое разрешение КТ позволяет верифицировать любые черепно-лицевые повреждения (толщина среза до 2 мм). КТ дает возможность определить положение и величину смещения фрагментов, визуализировать как кости, так и мышцы челюстно-лицевой области, глазодвигательный аппарат (мышцы и глазное яблоко), околоносовые синусы, полость носа, количественно определить наличие, размер и топографию гематом, эмфизему (пневматизацию) тканей, костных полостей и фрагментов; наличие, параметры и топографию инородных тел [20, 32, 33].

КТ-цистернография (КТ-Ц). При базальной ликворее применяются нейровизуализация ликворопроводящих путей с эндолумбальной инъекцией водорастворимых контрастных препаратов [12]. КТ-Ц дает возможность точно локализовать ликворную фистулу, выявить затекание контрастного препарата в придаточные пазухи носа и на основание черепа (**рисунки 3, 4 и 5**) [13, 34].

КТ-Ц имеет до 96,7% вероятности выявляемости локализации ликворной фистулы при активной и 40% при неактивной ликворее. В остром периоде ЧМТ использование КТ-Ц имеет чувствительность до 56% в связи со сложностью дифференцировки между контрастным препаратом и геморрагическим субстратом в цистернах и в области передней черепной ямки [12, 31].



Рисунок 3. КТ-Ц с активной назальной ликвореей. Определяется распространение контрастного препарата из полости черепа в носовую полость через дефект основания черепа, в области продырявленной пластинки решетчатой кости слева дефект решетчатой кости обозначен стрелкой.
Figure 3. CT-C with active nasal liquorrhea. The distribution of the contrast agent is registered from the cranial cavity into the nasal cavity through a defect in the skull base in the area of perforated plate of the ethmoid bone, an arrow indicates the defect of ethmoid bone on the left.

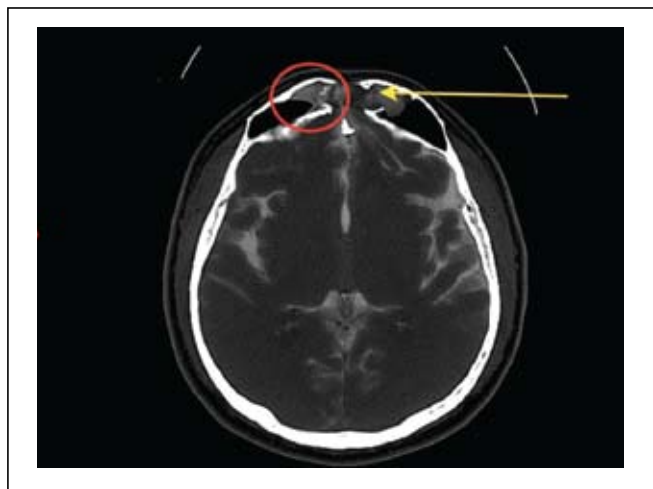


Рисунок 4. КТ-Ц с активной назальной ликвореей. Определяется дефект задней стенки лобной пазухи с пролапсированием лобных долей (больше левой) в полость лобной пазухи – менингоэнцефалоцеле. В правой лобной пазухе визуализируется контрастный препарат, мигрирующий в полость носа. Желтая стрелка – менингоэнцефалоцеле; красный круг – контрастный препарат в правой лобной пазухе.
Figure 4. CT-C with active nasal liquorrhea. A defect of the posterior wall of the frontal sinus is registered with the prolapse of the frontal lobes (larger on the left) into the cavity of the frontal sinus – meningoencephalocele. A contrast agent migrating to the nasal cavity is visualized in the right frontal sinus. Yellow arrow – meningoencephalocele; red circle – a contrast agent in the right frontal sinus.

КТ-ангиографию выполняют путем введения йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества, с дальнейшим сканированием толщиной срезов 1–3 мм. После производят построение 2D- и 3D-моделей для оценки структуры, просвета и хода артерий, их взаимоотношений с близлежащими костными образованиями и веществом ГМ [21, 35]. КТ-ангиография в диагностике ЧМТ применяется при проникающих ранениях черепа и ГМ, при присутствии инородных тел в полости черепа, для

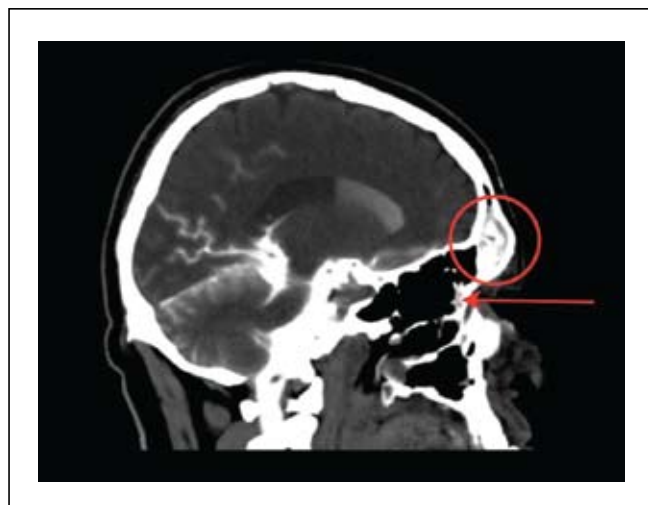


Рисунок 5. КТ-Ц с назальной ликвореей; красный круг – контрастный препарат в правой лобной пазухе; красная стрелка – контрастный препарат в полости носа.
Figure 5. CT-C with nasal liquorrhea; red circle – a contrast agent in the right frontal sinus; red arrow – a contrast agent in the nasal cavity.

изучения взаимоотношений между магистральными артериями ГМ и инородным предметом, а также исключения травматизации стенки артерии [9].

Перфузионная КТ – КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением, которое дает возможность функционально и количественно оценивать кровоток ГМ и перфузию тканей в разных его отделах, что представляется недоступным при нативной КТ [35, 36, 37]. При КТ-перфузии анализируют изменение плотности при контрастировании выбранного участка ГМ в артериальную, венозную и капиллярную фазы и при помощи математического анализа рассчитывают главные гемодинамические параметры для выделенного участка: объемную скорость церебрального кровотока (CBF, мл/100 г/мин), мозговой объем крови (CBV, мл/100 г), среднее время транзита крови через этот участок ГМ (MTT, с) на момент исследования и время до достижения максимальной (пиковой) концентрации контрастного препарата (TTP, с) [38]. Эти показатели меняются уже с первых минут формирования ишемических изменений и связаны соотношением: $CBV = CBF \times MTT$ [9]. У лиц с ЧМТ КТ-перфузию применяют в оценке динамики формирования очагов ушиба, вторичных ишемических повреждений ГМ и в выявлении ДАП [39]. При ДАП фиксируется диффузное уменьшение CBF и CBV преимущественно в глубинных структурах ГМ и перивентрикулярной зоне, характерных для глубокой ишемии и нарушения коллатерального тока крови [8, 32].

Из-за внедрения в нейрохирургическую практику КТ и МРТ **церебральная ангиография (ЦАГ)** в диагностике ЧМТ потеряла свое значение [22]. В настоящий момент показаниями к ЦАГ у лиц с ЧМТ являются клинические признаки повреждения экстра- и интракраниальных артерий, синусов, присутствие инородного тела (пуля, холодное оружие, осколки и др.) в полости черепа, располагающегося в непосредственной близости от магистральных сосудов или синусов, а также подозрение на формирование посттравматического каротидно-кавернозного соустья [9, 13, 15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время «золотым стандартом» обследования лиц с острой ЧМТ представляется нативная КТ ГМ, которую применяют в качестве скринингового метода диагностики при любой ЧМТ. При подозрении на травму лицевого скелета КТ-исследование нужно дополнять сканированием ниже орбитомеатальной линии с шагом томографа 1–3 мм. КТ позволяет оценить тяжесть ЧМТ, определить прогноз и тактику лечения в остром периоде. При подозрении на травму интракраниальных сосудов или синусов твердой мозговой оболочки или при верификации по КТ инородного тела, в непосредственной близости прилежащего к магистральным интракраниальным сосудам, исследование дополняют КТ-ангиографией или ЦАГ.

КТ-Ц выполняется лицам с посттравматической базальной ликвореей, и она предоставляет информацию для выбора адекватного и максимально щадящего хирургического подхода и закрытия фистулы.

Перфузионная КТ в остром периоде ЧМТ теряет свою значимость из-за невысокой клинической ценности и относительно высоких временных и ресурсных затрат. В настоящее время КТ-перфузия применяется в отдаленном периоде ЧМТ с целью оценки прогноза восстановления пострадавшего. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Puras YuV, Grigoreva EV. Neuroimaging methods in the diagnosis of traumatic brain injury. Part 1. Computer and magnetic resonance imaging. *Nejrohirurgiya*. 2014;2:7–16. (In Russ.). [Пурас Ю.В., Григорьева Е.В. Методы нейровизуализации в диагностике черепно-мозговой травмы. Часть 1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография. *Нейрохирургия*. 2014;2:7–16].
2. Fraerman AP. Traumatic compression of the brain: current aspects of the problem, treatment tactics. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2011;4:146–150. (In Russ.). [Фраерман А.П. Травматическое сдавление головного мозга: современные аспекты проблемы, тактика лечения. *Современные технологии в медицине*. 2011;4:146–150].
3. Tihomirov SE, Cibusov SN, Kravec LYa, et al. Plastic defects of the cranial vault and dura mater with a new polymer material. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2010;2:6–11. (In Russ.). [Тихомиров С.Е., Цыбусов С.Н., Кравец Л.Я. и др. Пластика дефектов свода черепа и твердой мозговой оболочки новым полимерным материалом РЕПЕРЕН. *Современные технологии в медицине*. 2010;2:6–11].
4. Potapov AA, Lihterman LB, Kravchuk AD, et al. Modern approaches to the study and treatment of traumatic brain injury. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2010;4(1):4–12. (In Russ.). [Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. и др. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(1):4–12].
5. Muhina TS, Sharova EV, Boldyreva GN, et al. Features of the neuroanatomy of active arm movement in patients with severe traumatic brain injury (analysis of functional magnetic resonance imaging data). *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psichosomatika*. 2017;9(1):27–33. (In Russ.). [Мухина Т.С., Шарова Е.В., Болдырева Г.Н. и др. Особенности нейронатологии активного движения руки у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):27–33].
6. Talypov AE, Myatchin MYu, Kuksova NS, et al. Drug neuroprotection in the acute period of traumatic brain injury of moderate severity. *Medicinskij sovet*. 2015;10:82–92. (In Russ.). [Талыпов А.Э., Мятчин М.Ю., Кукова Н.С. и др. Медикаментозная нейропротекция в остром периоде черепно-мозговой травмы средней степени тяжести. *Медицинский совет*. 2015;10:82–92].
7. Grin AA, Krylov VV. Surgery of traumatic intracranial shell hematomas of small volume (up to 50 cm³) of supratentorial localization. *Nejrohirurgiya*. 2002;1:31–38. (In Russ.). [Грин А.А., Крылов В.В. Хирургия травматических внутричерепных оболочечных гематом малого объема (до 50 см³) супратенториальной локализации. *Нейрохирургия*. 2002;1:31–38].
8. Krylov VV, Petrikov SS, Talypov AE, et al. Modern principles of surgery for severe traumatic brain injury. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch*. 2013;4:39–47. (In Russ.). [Крылов В.В., Петриков С.С., Талыпов А.Э. и др. Современные принципы хирургии тяжелой черепно-мозговой травмы. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2013;4:39–47].
9. Puras YuV, Grigoreva EV. Neuroimaging methods in the diagnosis of traumatic brain injury. Part 2. Computer and magnetic resonance imaging (special techniques). *Nejrohirurgiya*. 2014;3:6–13. (In Russ.). [Пурас Ю.В., Григорьева Е.В. Методы нейровизуализации в диагностике черепно-мозговой травмы. Часть 2. Компьютерная и магнитно-резонансная томография (специальные методики). Радионуклидные методы нейровизуализации. *Нейрохирургия*. 2014;3:6–13].
10. Dorovskih GN, Anikeev NV, Moguchaya OV. Clinical and radiological diagnosis of craniocerebral injuries in polytrauma. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2012;171(2):41–44. (In Russ.). [Доровских Г.Н., Аникиев Н.В., Могучая О.В. Клинико-лучевая диагностика черепно-мозговых повреждений при политравме. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012;171(2):41–44].
11. Shaginyan GG, Dreval ON, Gyulzatyan AA, et al. Emergency medical care for victims of severe traumatic brain injury in a multidisciplinary hospital. *Medicinskij alfavit*. 2014;4(23):40–47. (In Russ.). [Шагинян Г.Г., Древал О.Н., Гользатян А.А. и др. Неотложная медицинская помощь пострадавшим с тяжелой черепно-мозговой травмой в условиях многопрофильной больницы. *Медицинский алфавит*. 2014;4(23):40–47].
12. Shaginyan GG, Makarevich DA, Nikitina OO. The problem of basal liquorrhea in patients with severe craniofacial trauma (historical aspects). *Nejrohirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2010;4(24):11–19. (In Russ.). [Шагинян Г.Г., Макаревич Д.А., Никитина О.О. Проблема базальной ликвореи у больных с тяжелой краниофациальной травмой (исторические аспекты). *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2010;4(24):11–19].
13. Shaginyan GG, Dreval ON. Principles for the diagnosis and treatment of patients with severe traumatic brain injury in a multidisciplinary hospital (Part I). *Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy*. 2009;2(2):3–8. (In Russ.). [Шагинян Г.Г., Древал О.Н. Принципы диагностики и лечения больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в многопрофильной больнице (Часть I). *Лечение заболеваний нервной системы*. 2009;2(2):3–8].
14. Dorovskih GN. Comparative analysis of the sensitivity and specificity of various methods of radiation diagnosis in polytrauma. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2014;4(98):24–28. (In Russ.). [Доровских Г.Н. Сравнительный анализ чувствительности и специфичности различных методов лучевой диагностики при политравме. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014;4(98):24–28].
15. Potapov AA, Krylov VV, Gavrilov AG, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury (Part I). Organization of medical care and diagnostics. *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko*. 2015;79(6):100–106. (In Russ.). [Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г. и др. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы (Часть I). Организация медицинской помощи и диагностика. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2015;79(6):100–106].
16. Talypov AE, Petrikov SS, Puras YuV, et al. Modern methods of treating brain injuries. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psichosomatika*. 2011;1:8–15. (In Russ.). [Талыпов А.Э., Петриков С.С., Пурас Ю.В. и др. Современные методы лечения ушибов головного

- мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;1:8–15].
17. Kravec LYa, Smirnov PV, Lavrenyuk AN. Dynamics of focal traumatic parenchymal brain injuries in the acute period of mild traumatic brain injury. *Nejrohirurgiya*. 2016;2:16–23. (In Russ.). [Кравец Л.Я., Смирнов П.В., Лавренюк А.Н. Динамика очаговых травматических parenхиматозных повреждений головного мозга в остром периоде легкой черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2016;2:16–23].
 18. Dadabaev V, Alekseev R. Computed tomography for the diagnosis of traumatic brain injury in urgent neurosurgery. *Vrach*. 2018;29(10):53–57. (In Russ.). [Дадабаев В., Алексеев Р. Компьютерная томография при диагностике черепно-мозговой травмы в urgentной нейрохирургии. *Врач*. 2018;29(10):53–57]. doi.org/10.29296/25877305-2018-10-13
 19. Kornienko VN, Pronin IN, Arutyunov NV, et al. Neuroradiology at the beginning of the XXI century. Achievements and development prospects. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2012;3(3):8–19. (In Russ.). [Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Арутюнов Н.В. и др. Нейрорадиология в начале XXI века. Достижения и перспективы развития. *Лучевая диагностика и терапия*. 2012;3(3):8–19].
 20. Shalunov AZ, Levchenko OV, Sharifullin FA, et al. X-ray computed tomography of maxillofacial lesions combined with traumatic brain injury. *Nejrohirurgiya*. 2009;4:42–49. (In Russ.). [Шалунوف А.З., Левченко О.В., Шарифуллин Ф.А. и др. Рентгеновская компьютерная томография челюстно-лицевых повреждений, сочетанных с черепно-мозговой травмой. *Нейрохирургия*. 2009;4:42–49].
 21. Krylov VV, Grigoreva EV. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebral aneurysms. *Nejrohirurgiya*. 2012;3:9–17. (In Russ.). [Крылов В.В., Григорьева Е.В. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике аневризм головного мозга. *Нейрохирургия*. 2012;3:9–17].
 22. Kravec LYa, Smirnov PV, Kukarin AB. The choice of treatment for brain injuries. *Nejrohirurgiya*. 2017;1:8–14. (In Russ.). [Кравец Л.Я., Смирнов П.В., Кукарин А.Б. Выбор метода лечения при ушибах головного мозга. *Нейрохирургия*. 2017;1:8–14].
 23. Lavrenyuk AN, Kravec LYa, Smirnov PV, Nikitin DN. To the concept of "traumatic parenchymal brain damage". *Voprosy travmatologii i ortopedii*. 2011;1:26–30. (In Russ.). [Лавренюк А.Н., Кравец Л.Я., Смирнов П.В., Никитин Д.Н. К понятию «травматические parenхиматозные повреждения головного мозга». *Вопросы травматологии и ортопедии*. 2011;1:26–30].
 24. Dreval ON, Lazarev VA, Dzhindzhidze RS, Danchenko IA. Neuroimaging diagnosis of intracranial hypertension (neurosurgical aspects). *Medicinskaya vizualizatsiya*. 2010;4:40–51. (In Russ.). [Древал О.Н., Лазарев В.А., Джинджидзе Р.С., Данченко И.А. Нейровизуализационная диагностика внутричерепной гипертензии (нейрохирургические аспекты). *Медицинская визуализация*. 2010;4:40–51].
 25. Pronin IN, Fadeeva LM, Zaharova NE, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging and tractography. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2008;2(1):32–40. (In Russ.). [Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е. и др. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(1):32–40].
 26. Lebedev VV, Krylov VV. Emergency neurosurgery. M.: Medicina. 2000. (In Russ.). [Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия. М.: Медицина. 2000].
 27. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol*. 1982;12(6):557–563. doi.org/10.1002/ana.410120610
 28. Smirnov PV, Kravec LYa, Yakimov VN. Early computed tomography for bruises of the brain. *Nejrohirurgiya*. 2017;2:21–28. (In Russ.). [Смирнов П.В., Кравец Л.Я., Якимов В.Н. Ранняя компьютерная томография при ушибах головного мозга. *Нейрохирургия*. 2017;2:21–28].
 29. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, et al. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1173–1182. doi.org/10.1227/01.NEU.0000186013.63046.6B
 30. Semenov AV, Krylov VV, Sorokovikov VA. On the risk factors for the formation of surgically significant delayed traumatic intracranial hematomas with combined trauma. *Politравма*. 2019;2:40–47. (In Russ.). [Семенов А.В., Крылов В.В., Сороковиков В.А. О факторах риска образования хирургически значимых отсроченных травматических внутричерепных гематом при сочетанной травме. *Политравма*. 2019;2:40–47].
 31. Godkov IM, Levchenko OV. Post-traumatic basal liquorrhea (Part 1). Diagnosis. *Nejrohirurgiya*. 2012;1:62. (In Russ.). [Годков И.М., Левченко О.В. Посттравматическая базальная ликворея (Часть 1). Диагностика. *Нейрохирургия*. 2012;1:62].
 32. Sharifullin FA, Shalunov AZ, Krylov VV, et al. X-ray computed tomography of maxillofacial lesions combined with traumatic brain injury. *Medicinskaya vizualizatsiya*. 2010;6:60–68. (In Russ.). [Шарифуллин Ф.А., Шалунов А.З., Крылов В.В. и др. Рентгеновская компьютерная томография челюстно-лицевых повреждений, сочетанных с черепно-мозговой травмой. *Медицинская визуализация*. 2010;6:60–68].
 33. Semenov AV, Monakov NV, Balhanova EI, et al. Multislice computed tomography in the diagnosis of combined traumatic brain injury. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2018;99(3):119–124. (In Russ.). [Семенов А.В., Монаков Н.В., Балханова Е.И. и др. Многосрезовая компьютерная томография в диагностике сочетанной черепно-мозговой травмы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018;99(3):119–124].
 34. Godkov IM, Levchenko OV, Turovskij AB, et al. Blind penetrating cranioorbital wound with a sword. *Nejrohirurgiya*. 2011;4:62–68. (In Russ.). [Годков И.М., Левченко О.В., Туровский А.Б. и др. Слепое проникающее краниоорбитальное ранение шпагой. *Нейрохирургия*. 2011;4:62–68].
 35. Krotchenkova MV, Bryuhov VV, Morozova SN, et al. Modern technologies of neuroimaging (lecture). *Radiologiya – praktika*. 2017;2(62):47–63. (In Russ.). [Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Морозова С.Н. и др. Современные технологии нейровизуализации (лекция). *Радиология – практика*. 2017;2(62):47–63].
 36. Boldyreva GN, Sharova EV, Zhavoronkova LA, et al. Comparison of fMRI reactions of the brain of healthy people with active, passive and imaginary hand movements. *Medicinskaya vizualizatsiya*. 2015;5:100–112. (In Russ.). [Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А. и др. Сопоставление фМРТ-реакций мозга здоровых людей при активных, пассивных и воображаемых движениях рукой. *Медицинская визуализация*. 2015;5:100–112].
 37. Ublinskij MV, Manzhurcev AV, Menshchikov PE, et al. Multimodal studies of the human brain using functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2018;12(1):54–60. (In Russ.). [Ублинский М.В., Манжурцев А.В., Меньшиков П.Е. и др. Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(1):54–60].
 38. Kamada K. Sequential observations of brain edema with proton magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1996;71(1):105–22.
 39. Tokarev AS, Stepanov VN, Shatohina YuI, et al. The use of functional magnetic resonance imaging of the brain in neurosurgery. *Nejrohirurgiya*. 2017;2:3–10. (In Russ.). [Токарев А.С., Степанов В.Н., Шатохина Ю.И. и др. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга в нейрохирургии. *Нейрохирургия*. 2017;2:3–10].

УДК 614.2

DOI:10.35693/2500-1388-2020-5-3-176-180

Оснащенность учреждений здравоохранения лучевым диагностическим оборудованием для обследования онкологических пациентов

С.Ю. Ломаков

ФГБУ «РНЦПХТ им. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт Петербург, Россия)

Аннотация

Цель — проанализировать оснащенность учреждений здравоохранения, занятых в оказании медицинской помощи пациентам онкологического профиля, медицинским оборудованием для проведения исследований методами лучевой диагностики.

Материал и методы. Сплошным методом в динамике за 5 лет путем выкопировки данных из официальных отчетных форм проанализированы сведения медицинских организаций Санкт-Петербурга об оснащенности медицинским оборудованием для проведения лучевой диагностики. Полученные данные были статистически обработаны с расчетом показателей динамического ряда, экстенсивных и интенсивных показателей. Для оценки статистической значимости различий показателей в отдельные годы проведенного наблюдения использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты. Анализ показал увеличение в период с 2013 по 2018 год оснащенности медицинских организаций Санкт-Петербурга лучевыми диагностическими аппаратами для выполнения УЗИ — на 39,7%, рентгеновскими аппаратами — на 9,5%, аппаратами для проведения КТ — на 23,9%, аппаратами для проведения МРТ — на 16,6%, аппаратами ОФЭКТ и ПЭТ. При этом отмечен равномерный рост количества медицинской техники УЗИ и рентгеновской медицинской техники в городских и федеральных медицинских организациях, тогда как темп оснащенности «тяжелой» лучевой медицинской техникой (КТ, МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ) выше в медицинских организациях федерального подчинения.

Заключение. Несмотря на рост оснащенности медицинских организаций, значительная часть медицинского лучевого оборудования эксплуатируется 10 и более лет (от 14,4% до 29,8% по отдельным видам медицинской техники) и требует плановой замены.

Ключевые слова: медицинское оборудование, лучевые методы исследования, диагностика онкологических заболеваний, ультразвуковая диагностика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Ломаков С.Ю. Оснащенность учреждений здравоохранения лучевым диагностическим оборудованием для обследования онкологических пациентов. Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):176-180
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-176-180

Сведения об авторе

Ломаков Сергей Юрьевич — к.м.н., заместитель директора по развитию. ORCID: 0000-0002-6393-7234

Контактная информация

Адрес: ул. Маяковского, д. 1/96, кв. 90,
Санкт-Петербург, Россия, 191025.

E-mail: larisakochova@yandex.ru

Тел.: +7 (921) 933 95 90.

УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОФЭКТ — однофотонный эмиссионный томограф; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Рукопись получена: 25.03.2020

Рецензия получена: 24.06.2020

Решение о публикации принято: 31.07.2020

Availability of radiation diagnostic equipment for examination of cancer patients in healthcare institutions

Sergei Yu. Lomakov

Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after academician
A.M. Granov (Saint Petersburg, Russia)

Abstract

Objectives — to analyze the equipment of health care institutions, engaged in providing medical care to patients with cancer, with medical devices for diagnostic radiology.

Materials and methods. The data from official reporting forms of medical organizations in Saint Petersburg on the availability of medical equipment for diagnostic radiology were analyzed for the period of 5 years using a continuous sampling method. The obtained data were statistically processed with the calculation of statistical series, extensive and intensive indicators. The Student t-test was used to assess the statistically significant differences in indicators in individual years of observation.

Results. In the period from 2013 to 2018, the analysis showed an increase of the availability of diagnostic radiology devices in the medical organizations in St. Petersburg, particularly for ultrasound equipment — by 39.7%, x-ray machines — by 9.5%, CT machines — by 23.9%, MRI machines — by 16.6%, SPECT and PET devices. At the same time, a uniform increase in the number of ultrasound and x-ray medical equipment was observed in urban and Federal medical organizations, while the rate of "heavy" radiation medical equipment (CT, MRI, PET, SPECT) was higher in Federal medical institutions.

Conclusion. Despite the marked increase in the equipment of medical institutions, a significant part of medical radiation equipment has been in use for 10 years or longer (from 14.4% to 29.8% for certain types of medical equipment) and requires a scheduled replacement.

Keywords: medical equipment, radiation methods of examination, diagnostics of oncological diseases, ultrasound diagnostics.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Lomakov SYu. Availability of radiation diagnostic equipment for examination of cancer patients in healthcare institutions. Science & Innovations in Medicine. 2020;5(3):176-180 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-176-180

Information about author

Sergei Yu. Lomakov — PhD, Deputy Director for development.
ORCID: 0000-0002-6393-7234

Contact information

Address: apt. 90, b. 1/96 Mayakovsky st.,
Saint Petersburg, Russia, 191025.

E-mail: larisakochova@yandex.ru

Phone: +7 (921) 933 95 90.

Received: 25.03.2020

Revision Received: 24.06.2020

Accepted: 31.07.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями о качестве медицинской помощи ресурсы медицинских организаций являются одной из его основополагающих составляющих [1]. Оснащенность современным медицинским оборудованием медицинских организаций различных уровней способствует созданию условий для преемственности медицинской помощи, в том числе оказываемой на этапе амбулаторно-поликлинических учреждений здравоохранения (первичная медико-санитарная помощь) и учреждений стационарного типа (специализированная медицинская помощь), что позволяет проводить все необходимые исследования в сроки, установленные законодательством [2].

В рамках реализации Указа Президента РФ «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» на федеральном и региональном уровнях получил развитие целый блок национальных проектов в сфере здравоохранения, ведущим из которых, несомненно, является проект, направленный на повышение качества и доступности онкологической медицинской помощи.

Наряду с решением задач по внедрению современной концепции предоставления онкологической помощи, развитию ее профилактической направленности, созданию многоуровневой работы специализированных учреждений здравоохранения онкологического профиля, а также по кадровому развитию, предполагается переоснащение сети региональных медицинских организаций, оказывающих помощь больным онкологического профиля (диспансеров и больниц), а также создание федеральных и межрегиональных референс-центров иммуногистохимических, патоморфологических исследований и лучевых методов исследований [3].

В Санкт-Петербурге региональным проектом развития онкологической помощи предусматривается переоснащение и совершенствование оказания онкологической помощи в медицинских организациях не только городского, но и федерального подчинения, расположенных на территории Санкт-Петербурга, пациентами которых являются жители всех регионов страны [4]. Предполагается, что реализация проекта, в том числе путем организации работы центров амбулаторной онкологической помощи и переоснащения учреждений здравоохранения всех уровней, позволит достичь желаемых показателей выявления онкологических заболеваний, охвата населения профилактическими мероприятиями, существенно снизить уровень смертности от этих заболеваний.

■ ЦЕЛЬ

Проанализировать оснащенность учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга, занятых в оказании медицинской помощи пациентам онкологического профиля, медицинским оборудованием для проведения исследований методами лучевой диагностики.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2019 году. Для оценки оснащенности применялась паспортизация

медицинских организаций путем выкопировки данных из официальных отчетных форм в динамике за 5 лет о наличии и основных эксплуатационных характеристиках медицинского оборудования. Сплошным методом наблюдения были получены сведения о 341 медицинском учреждении, работающем на территории Санкт-Петербурга, и всех единицах медицинской техники для проведения лучевых исследований.

Полученные эмпирические данные были статистически обработаны с расчетом показателей динамического ряда, экстенсивных и интенсивных показателей. Для оценки статистической значимости различий показателей в отдельные годы проведенного наблюдения использовался t-критерий Стьюдента.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение лучевых исследований является ведущим направлением диагностики онкологических заболеваний [5]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) уже давно стало одним из основных методов обследования пациентов с патологиями онкологического профиля, позволяющим определить образования различной локализации.

Проведенный анализ показал, что в последние годы (с 2013 по 2018 год) в Санкт-Петербурге отмечался рост количества аппаратов УЗИ, установленных в медицинских организациях города на 39,7% — с 1324 аппаратов УЗИ в 2013 году до 1850 аппаратов УЗИ в 2018 году. При этом большая часть аппаратов УЗИ (81,9%) установлена в городских и районных медицинских организациях, и только каждый пятый аппарат (18,1%) работал в федеральных медицинских организациях, расположенных на территории Санкт-Петербурга. Все имеющиеся в распоряжении медицинских организаций аппараты УЗИ эксплуатировались в том числе в целях диагностического обследования пациентов с установленным онкологическим диагнозом или с подозрением на онкологическую патологию. Однако в ходе исследования установлены факторы, ограничивающие доступность УЗИ для онкологических пациентов. На конец 2018 года 9,0% всех имеющихся в медицинских организациях аппаратов УЗИ не работало по тем или иным причинам, а почти каждый четвертый аппарат УЗИ (26,1%) эксплуатировался уже 10 и более лет. Учитывая сроки амортизации такого оборудования, это следует считать негативным фактором, увеличивающим вероятность поломок оборудования и снижающим качество проведения исследований по сравнению с применением его современных аналогов.

Другим диагностическим методом, активно применяемым у пациентов с онкопатологией, является рентгеновский метод. В Санкт-Петербурге наряду с ростом количества аппаратов для проведения УЗИ наблюдался также и рост численности рентгеновских аппаратов, хотя и более сдержанный. В аналогичный период количество рентгеновских аппаратов возросло на 9,5% — с 1450 до 1588. Соотношение аппаратов для проведения рентгеновской диагностики в амбулаторных условиях и в условиях стационара в указанный период сохранялось равномерным: 49,0% и 51,0% соответственно.

Следует отметить, что в соответствии со все большими требованиями, предъявляемыми к качеству диагностического процесса, за последние годы отмечалось изменение комплектации рентгеновского оборудования — у медицинских организаций появилась возможность приобретать более современную медицинскую технику. Если в 2013 году только 3,1% рентгеновского оборудования возможно было подключить к сети Интернет для передачи изображения (в том числе для организации медицинских консультаций в рамках телемедицинских технологий), то в 2018 году количество такого оборудования удвоилось и его доля среди прочей рентгеновской медицинской техники уже составила 6,3%.

Значительный объем медицинского оборудования, в том числе рентгеновского, был приобретен медицинскими организациями в рамках реализации программы модернизации здравоохранения. Это позволило существенно обновить парк рентгеновской техники государственных учреждений здравоохранения, однако в настоящее время он уже вновь нуждается в обновлении. Так, если в 2013 году доля рентгеновского оборудования со сроком эксплуатации 10 и более лет составляла в федеральных и городских учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга 25,6%, то к 2016 году после проведенных мероприятий по модернизации она снизилась до 20,6% ($t = 3,5$; $p < 0,05$). Однако на конец 2018 года указанный показатель вновь возрос — почти каждая третья единица рентгеновской медицинской техники имела срок эксплуатации свыше 10 лет — 28,8% ($t = 3,3$; $p < 0,05$). Безусловно, это отразилось на работоспособности медицинского оборудования — почти каждая десятая рентгеновская установка на конец 2018 года не работала по тем или иным причинам.

С учетом положений национального проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями отдельного внимания заслуживает оценка медицинского оборудования, применяемого медицинскими учреждениями первого уровня, определенными в Санкт-Петербурге для проведения диагностических исследований в рамках установленной маршрутизации онкологических пациентов. В этой связи следует указать на существенный рост доли цифровых флюорографов (рисунок 1), которая увеличилась в период с 2013 по 2018 год на 17,6% ($t = 3,9$; $p < 0,05$). Такие аппараты, помимо ориентированности на раннее выявление туберкулеза в рамках проведения профилактических мероприятий, активно используется для диагностики онкологических заболеваний органов грудной клетки.

Наряду с этим рост количества установок для выполнения маммографии, которая применяется для ранней диагностики и контроля за динамикой развития рака молочной железы, следует считать за изучаемый период крайне незначительным. Увеличение составило только 3,6% ($t < 2$), при этом 29,8% маммографических аппаратов по состоянию на конец 2018 года эксплуатировалось уже 10 и более лет.

Несомненным лидером в диагностических процессах у онкологических пациентов в последние десятилетия остаются рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

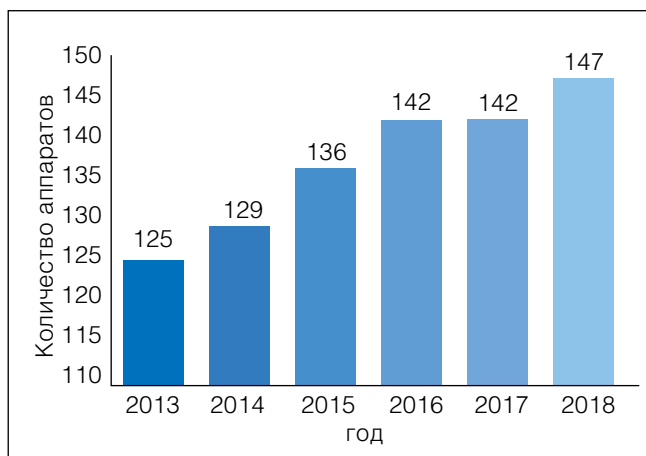


Рисунок 1. Динамика количества цифровых аппаратов для исследований органов грудной клетки (цифровые флюорографы) в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга в период с 2013 по 2018 год.

Figure 1. The dynamics of the number of digital devices for examination of chest organs (digital fluorographs) in healthcare institutions of Saint Petersburg in the period from 2013 to 2018

Оснащенность медицинских учреждений аппаратами для проведения этих исследований была проанализирована отдельно (таблица 1).

В период с 2013 по 2018 годы в государственном секторе здравоохранения Санкт-Петербурга отмечался существенный рост аппаратов для проведения КТ-исследований, который составил 23,9% (увеличение с 67 до 83 аппаратов). При этом 18 аппаратов КТ (21,7%) на конец 2018 года использовались медицинскими организациями, оказывающими в том числе первичную специализированную онкологическую медицинскую помощь в амбулаторных условиях, что чрезвычайно важно для ранней диагностики онкологических заболеваний и оказания медицинской помощи в рамках соблюдения порядков маршрутизации онкологических пациентов. Вместе с тем такая медицинская техника, как КТ, требует внимательных условий эксплуатации, серьезного, своевременного и дорогостоящего ремонта. В 2018 году 7,3% КТ не работало и 14,4% аппаратов имело срок эксплуатации 10 и более лет.

Только незначительная часть (2,4%) парка аппаратов КТ на конец 2018 года была представлена в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга самыми современными

Год	Вид медицинского оборудования			
	КТ		МРТ	
	Количество аппаратов КТ	Темп прироста (убыли), %	Количество аппаратов МРТ	Темп прироста (убыли), %
2013	67	-	48	-
2014	70	4,4 %	48	0 %
2015	81	15,7 %	53	10,4 %
2016	75	- 7,4 %	54	1,9 %
2017	76	1,3 %	55	1,8 %
2018	83	9,2 %	56	1,8 %

Таблица 1. Динамика оснащенности медицинских учреждений Санкт-Петербурга аппаратами КТ и МРТ в период с 2013 по 2018 год

Table 1. The dynamics of equipment of medical institutions of Saint Petersburg with CT and MRI devices in the period from 2013 to 2018

спиральными КТ. Среди всех КТ, которыми располагали медицинские учреждения здравоохранения федерального и городского уровней, большинство аппаратов являлись многосрезовыми. Почти каждый третий (38,5%) аппарат КТ мог выполнить 64 среза, каждый четвертый (26,5%) – 16 срезов. При этом 16,8% всех аппаратов могло выполнять 128 и более срезов. Федеральные клиники имели более серьезное оснащение по сравнению с городскими учреждениями здравоохранения. Так, 18 (60,0%) аппаратов в федеральных клиниках, подчиненных Минздраву России, были на 64, 128 и более срезов. В медицинских организациях, подведомственных городу, аппаратов на 64 среза было всего 6 (14,0%), а аппараты на 128 и более срезов вообще отсутствовали. Из всех аппаратов каждый четвертый (26,5%) на территории Санкт-Петербурга был подключен к сети Интернет.

Рост количества аппаратов для проведения МРТ-исследований составил в изучаемый период 16,6% – с 48 аппаратов в 2013 году до 56 аппаратов в 2018 году. При этом рост показателя в городских учреждениях здравоохранения оказался достоверно выше, чем в федеральных медицинских организациях, расположенных на территории Санкт-Петербурга (показатель роста 24,0% и 8,6% соответственно; $t = 4,2$, $p < 0,05$).

По состоянию на конец 2018 года большая часть (67,8%) установок МРТ, функционирующих в Санкт-Петербурге, – это высокопольные аппараты (мощность в 1,5 Тл), каждый пятый (19,6%) – это аппарат низкой мощности (мощность до 0,5 Тл). Один аппарат в парке МРТ обладал мощностью 1 Тл (3,6%). Вместе с тем для анализа сложных диагностических случаев город располагал несколькими сверхвысокопольными аппаратами МРТ мощностью в 3 Тл (8,9%). К сожалению, в 2018 году 7,2% аппаратов МРТ в Санкт-Петербурге не работало по различным причинам, а срок службы 12 аппаратов (21,4%) был 10 и более лет.

Парк диагностического «тяжелого» оборудования, используемого для диагностики онкологических заболеваний, помимо вышеуказанных аппаратов КТ и МРТ, включает также медицинскую технику для радионуклидной диагностики, в том числе планарные диагностические гамма-камеры, однофотонные эмиссионные томографы (ОФЭКТ), совмещенные ОФЭКТ/КТ установки и аппараты для проведения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

В медицинских учреждениях Санкт-Петербурга в период с 2013 по 2018 год установлен рост количества однофотонных эмиссионных томографов (на 120,0% – с 5 ОФЭКТ в 2013 году до 11 ОФЭКТ в 2018 году). Более чем половина (54,5%) указанного медицинского оборудования была размещена в учреждениях федерального подчинения. На конец 2018 года все 11 установок были в эксплуатации, вместе с тем каждый пятый аппарат (18,2%) – это медицинская техника со сроком службы 10 и более лет.

Учитывая то, что отдельно метод ОФЭКТ не обладает высокой диагностической ценностью из-за недостаточности пространственного разрешения, которое не позволяет точно указать локализацию обнаруженного очага накопления препарата, в настоящее время

для диагностики онкологических заболеваний активно применяются современные аппараты ОФЭКТ/КТ. Данные установки совмещают в себе достоинства обоих методов и позволяют установить четкие границы органов, одновременно исследуя степень накопления в очагах радиофармпрепаратов. Несмотря на неоспоримую целесообразность использования указанных установок для диагностики онкологических заболеваний, количество совмещенных ОФЭКТ/КТ установок в Санкт-Петербурге за последние 5 лет возросло незначительно: 2 аппарата в 2013 году и 3 аппарата в 2018 году (2 из них – в медицинских организациях федерального уровня).

Современным радионуклидным томографическим методом исследования внутренних органов человека, широко используемым для диагностики онкологических заболеваний, является ПЭТ. В Санкт-Петербурге за изучаемый период количество аппаратов ПЭТ возросло с 4 единиц медицинской техники в 2013 году до 9 единиц в 2018 году, что, несомненно, является удовлетворительным результатом переоснащения медицинских организаций. Вместе с тем только 2 аппарата ПЭТ установлены в медицинских учреждениях, относящихся по подведомственности к городскому здравоохранению, а остальные аппараты используются федеральными медицинскими организациями. Следует обратить внимание, что такое дорогостоящее оборудование, как аппарат для проведения ПЭТ, требует тщательного технического обслуживания. На конец 2018 года каждый третий аппарат ПЭТ не работал в Санкт-Петербурге по тем или иным причинам.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ оснащенности медицинских организаций такого крупного города, как Санкт-Петербург, показал достаточно высокий потенциал медицинских учреждений городского и федерального подчинения в проведении на должном уровне обследования пациентов онкологического профиля лучевыми методами. При этом отмечается положительная динамика оснащенности медицинским оборудованием для выполнения всех основных диагностических протоколов, проводимых с использованием лучевых методов: УЗИ, рентгеновских исследований, КТ, МРТ, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ.

Основные мероприятия по оснащению медицинских учреждений современным медицинским оборудованием были успешно проведены в период реализации в Санкт-Петербурге программы модернизации здравоохранения. Но для полноценной реализации национального проекта в части организации работ по борьбе с онкологическими заболеваниями требуются дополнительные усилия по переоснащению медицинских организаций всех уровней современным медицинским оборудованием в соответствии с установленными порядками и стандартами оказания медицинской помощи. Это обусловлено необходимостью создания новой многоуровневой системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологической патологией, организацией работы центров амбулаторной онкологической помощи [4].

Необходимость переоснащения медицинских организаций медицинской техникой связана с тем, что

значительная часть оборудования эксплуатируется уже 10 и более лет.

Также проведенное исследование показало, что одновременно значительное количество единиц дорогостоящей медицинской техники, предназначенной для проведения лучевых методов исследования, по тем или иным причинам не является работоспособным. Вынужденный простой медицинского оборудования ограничивает доступность проводимых на нем исследований, необходимых пациентам онкологического профиля, превышаются сроки ожидания исследований. Все это негативно отражается на удовлетворенности населения медицинской помощью, а также на уровне ее качества.

Для корректного планирования и обеспечения работ по своевременному проведению пациентам онкологического профиля лучевых диагностических исследований руководителям органов управления здравоохранением и медицинских организаций следует обратить внимание на возможности применения для этих целей средств нормированного страхового запаса территориальных фондов обязательного медицинского страхования регионов. Их использование позволяет не только приобретать необходимое медицинское оборудование в соответствии с установленными Минздравом России порядками оказания медицинской помощи по отдельным профилям, но и осуществлять обучение медицинского персонала, в том числе работе на современной медицинской технике. Также можно проводить ремонт указанного медицинского оборудования, что при должном планировании позволит не допускать его простоя.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал достаточно высокий темп переоснащения медицинских организаций

Санкт-Петербурга городского и федерального подчинения медицинским оборудованием для проведения лучевой диагностики, в том числе пациентам онкологического профиля. В течение последних пяти лет отмечено существенное увеличение единиц медицинского оборудования, используемого для этих целей: аппаратов УЗИ — на 39,7%, рентгенодиагностических аппаратов — на 9,5%, аппаратов КТ — на 23,9%, аппаратов МРТ — на 16,6%. Также увеличилось в 2 раза количество аппаратов ПЭТ.

Рост обеспечения медицинских организаций оборудованием для проведения лучевой диагностики свидетельствует о повышении доступности этих исследований, в том числе для онкологических пациентов, поскольку позволяет своевременно выполнять назначенные лечащим врачом исследования в клинически значимых ситуациях для определения возможности проведения лечебно-диагностических мероприятий, контроля проведенного оперативного и иного лечения. Это позволяет сокращать сроки ожидания онкологическими пациентами медицинской помощи, способствует созданию условий для их удовлетворенности оказанной медицинской помощью.

Вместе с тем органам управления здравоохранением при разработке решений, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, следует обратить внимание на необходимость планирования и проведения мероприятий по своевременному ремонту и техническому обслуживанию медицинской техники в целях предотвращения ее простоя и создания условий для бесперебойной работы. ■

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Khalova ZhV, Shakhzadova AO. Comparative analysis of the implementation of indicators of regional projects "Fight against cancer" on the basis of operational monitoring data for the period January–May 2018–2019. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019;4:64–71. (In Russ.). [Каприн А.Д., Старинский В.В., Халова Ж.В., Шахзадова А.О. Сравнительный анализ выполнения индикаторов региональных проектов «Борьба с онкологическими заболеваниями» на основании данных оперативного мониторинга за период январь–май 2018–2019 г. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;4:64–71]. doi.org/10.35576/article_5d651dbc693279.10409311
2. Resolution of the Government of the Russian Federation of 07.12.2019 No. 1610 "On the Program of state guarantees of free medical care for citizens for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022". (In Russ.). [Постановление Правительства Российской Федерации от 07.12.2019 №1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912180001>. Ссылка активна на 18.03.2020].
3. Samoilova AV, Dzeranova NG. Control over the implementation of the Federal project "Fight against cancer". *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019;4:28–34. (In Russ.). [Самойлова А.В., Дзеранова Н.Г. Контроль за реализацией федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». *Вестник Росздравнадзора*. 2019;4:28–34]. doi.org/10.35576/article_5d651dbc29ed60.95897181
4. Order of the government of Saint Petersburg dated 28.06.2019 No. 21-RP "On approval of the regional program of Saint Petersburg "Control of oncological diseases" for 2019–2024". (In Russ.). [Распоряжение Правительства Санкт-Петербурга от 28.06.2019 № 21-рп «Об утверждении региональной программы Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019–2024 годы». Доступно по: https://www.gov.spb.ru/static/writable/ckeditor/uploads/2019/09/17/09/Об_утверждении_Региональной_программы_Санкт-Петербурга.pdf. Ссылка активна на 18.03.2020].
5. Modern RADS classification and the principles of judgement: a Handbook for physicians. Ed. Professor T.N. Trofimova. SPb, 2018. (In Russ.). [Современные классификации RADS и принципы построения заключения: руководство для врачей. Под ред. проф. Т.Н. Трофимовой. СПб., 2018].

УДК 616.31-006.04-076-072:681.784.8
DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-181-185

Идентификация локализации участков для забора материала при выполнении биопсии в диагностике рака слизистой оболочки полости рта

А.Е. Орлов^{1,2}, А.Г. Габриелян^{1,2}, О.И. Каганов^{1,2,3}, М.А. Постников¹, Д.А. Трунин¹, Ю.Л. Денисова⁴

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, (Самара, Россия)

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Россия)

³Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Пенза, Россия)

⁴Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

Аннотация

Цель – оптимизировать методику инцизионной биопсии с применением аутофлуоресцентной стоматоскопии при диагностике рака слизистой оболочки полости рта.

Материал и методы. Работа выполнена на базе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». В исследование вошли больные с установленным диагнозом «рак слизистой оболочки полости рта» различных локализаций. Пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе (n=43) для диагностики рака применена оптимизированная методика инцизионной биопсии образований слизистой полости рта с использованием в качестве идентификации аутофлуоресцентного комплекса «АФС-400» и очков с зеленым светофильтром. В контрольной группе (n=46) применялась стандартная методика под контролем глаза.

Результаты. После выполненных однократных инцизионных биопсий в контрольной группе рак выявлен у 25 (54%), а в основной группе – у 36 (84%) пациентов. В контрольной группе для получения гистологической верификации (ГВ) диагноза проводились дву- и трехкратные биопсии – 17 (37%) и 4 (9%) соответственно, в основной – только двукратно у 7 (16%) пациентов. Наиболее сложной группой пациентов были больные с экзофитно-папиллярными формами. В основной группе ГВ при первичной биопсии была получена у 16 (37%) больных, в контрольной у 8 (17%) больных (p=0,036). У пациентов с начальными стадиями (I-II) при однократной инцизионной биопсии ГВ рака достигнута в основной группе в 16 (37%) случаях, в контрольной в 8 (17%) случаях (p=0,036).

Заключение. Применение аутофлуоресцентного комплекса «АФС-400» и очков с зеленым светофильтром для инцизионной биопсии образований слизистой полости рта позволяет уже при первой биопсии в 84% случаев получить ГВ, с учетом наличия

I-II стадий – в 16 (37%) случаях и экзофитно-папиллярной формы – в 16 (37%) случаях. Это значительно отличается от аналогичных показателей контрольной группы (p=0,036).

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, инцизионная биопсия, гистологическая верификация, аутофлуоресцентная стоматоскопия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Орлов А.Е., Габриелян А.Г., Каганов О.И., Постников М.А., Трунин Д.А., Денисова Ю.Л. Идентификация локализации для забора материала при выполнении биопсии в диагностике рака слизистой оболочки полости рта. Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):181-185
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-181-185

Сведения об авторах

Орлов А.Е. – д.м.н., доцент кафедры управления качеством и стандартизации ИПО, главный врач. ORCID: 0000-0003-3957-9526

Габриелян А.Г. – ассистент кафедры стоматологии ИПО, врач челюстно-лицевой хирург. ORCID: 0000-0002-5321-6070

Каганов О.И. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, заместитель главного врача, заведующий кафедрой онкологии и урологии. ORCID: 0000-0003-1765-6965

Постников М.А. – д.м.н., доцент кафедры стоматологии ИПО. ORCID: 0000-0002-2232-8870

Трунин Д.А. – д.м.н., профессор кафедры стоматологии ИПО, директор Стоматологического института. ORCID: 0000-0002-7221-7976

Денисова Ю.Л. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии. ORCID: 0000-0003-0917-7972

Автор для переписки

Габриелян Алексей Григорьевич

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: Gabriel_002@mail.ru

Тел.: + 7 (927) 747 79 99.

СОПР – слизистая оболочка полости рта; ИБ – инцизионная биопсия;

АФС – аутофлуоресцентная стоматоскопия; ГВ – гистологическая верификация.

Рукопись получена: 20.04.2020

Рецензия получена: 12.05.2020

Решение о публикации принято: 15.05.2020

Identification of the site for biopsy in oral mucosa cancer diagnostics

Andrei E. Orlov^{1,2}, Aleksei G. Gabrielyan^{1,2}, Oleg I. Kaganov^{1,2,3}, Mikhail A. Postnikov¹, Dmitrii A. Trunin¹, Yuliya L. Denisova⁴

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Oncology Dispensary (Samara, Russia)

³Penza Institute for Advanced Medical Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Penza, Russia)

⁴Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Abstract

Objective – to refine the method of incisional biopsy in the diagnosis of oral mucosa cancer using the auto-fluorescent stomatoscopy.

Materials and method. The study was conducted on the base of the Samara Regional Clinical Oncology Center. The inclusion criterion for patients was the diagnose of the oral mucosa cancer of various localization. Patients were divided into 2 groups. The main group included patients (n=43), who were being diagnosed for cancer

with the help of optimized incisional biopsy of the oral mucosa formations, using the "AFS-400" autofluorescence complex and glasses with a green light filter for identification. The patients of the control group (n=46) received the standard biopsy procedure under direct vision.

Results. The first incisional biopsies revealed cancer in 25 (54%) patients of the control group and in 36 (84%) patients of the main

group. A histological verification of the diagnosis was necessary in 7 (16%) patients of the main group and required the second biopsy. In the control group, for the same purpose, 17 (37%) patients underwent the second biopsy and 4 (9%) patients required the third biopsy procedure. Exophytic-papillary forms of cancer were the most complex for histological verification. The primary biopsy of these cases was effective in 16 (37%) patients in the main group and in 8 (17%) patients in the control group ($p = 0.036$). In patients with initial stages of cancer (I-II), with the first incision biopsy, the histological verification of cancer was achieved in 16 (37%) cases in the main group and in 8 (17%) cases in the control group ($p = 0.036$).

Conclusion. The use of the "AFS-400" autofluorescent complex and glasses with a green light filter for incisional biopsy of oral mucosal formations allows histological verification of cancer with the first biopsy in 84% of cases, including in stages I - II – in 16 (37%) cases and in exophytic papillary forms – in 16 (37%) cases. The significant difference was registered for the similar indicators of the control group ($p = 0.036$).

Keywords: oral mucous membrane, incisional biopsy, histological verification, autofluorescent stomatoscopy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Orlov AE, Gabrielyan AG, Kaganov OI, Postnikov MA, Trunin DA, Denisova YuL. Identification of the site for biopsy in oral mucosa cancer diagnostics. *Science & Innovations in Medicine*. 2020;5(3):181-185. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-181-185

Information about authors

Andrei E. Orlov – PhD, Associate Professor of the Department of Quality management and standardization of IPE, Chief physician. ORCID: 0000-0003-3957-9526

Aleksei G. Gabrielyan – assistant of the Department of Dentistry, IPE, maxillofacial surgeon. ORCID: 0000-0002-5321-6070

Oleg I. Kaganov – PhD, Professor, Department of Oncology, Deputy Chief physician of Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Head of the Department of Oncology and urology of Penza Institute for Advanced Medical Education. ORCID: 0000-0003-1765-6965

Mikhail A. Postnikov – PhD, Associate Professor of the Department of Dentistry of IPE. ORCID: 0000-0002-2232-8870

Dmitrii A. Trunin – PhD, Professor, Department of Dentistry of IPE, Director of the Dental Institute. ORCID: 0000-0002-7221-7976

Yuliya L. Denisova – PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry. ORCID: 0000-0003-0917-7972

Corresponding Author

Aleksei G. Gabrielyan

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: Gabriel_002@mail.ru

Phone: +7 (927) 747 79 99.

Received: 20.04.2020

Revision Received: 12.05.2020

Accepted: 15.05.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируется более 355 тысяч новых случаев злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта (СОПР) [1]. Рак слизистой оболочки полости рта в структуре онкологической заболеваемости РФ в 2018 году занимает 18 место. В 2018 году диагноз «рак СОПР» в России был поставлен 9518 пациентам, а в Самарской области 199 пациентам. Всем больным, взятым на учет в РФ со злокачественными новообразованиями СОПР, в 97,9% случаев диагноз был верифицирован гистологически [2].

Для выбора специального лечения больных с диагнозом «рак СОПР» необходимо иметь представление о морфологии и типе опухолевого роста. С позиции доказательной медицины, постановка диагноза «рак» возможна только с проведением биопсии с последующим гистологическим исследованием, которое имеет высокий уровень достоверности [3]. Биопсия проводится по строгим показаниям, так как может повлечь за собой ряд нежелательных событий. Ошибки диагностики рака СОПР при получении гистологического заключения могут быть допущены при заборе материала на исследование.

Биопсия образований СОПР является инвазивным методом взятия ткани для гистологического исследования с целью дифференциальной диагностики и установления диагноза [4]. Данная процедура проводится в основном в специализированных учреждениях здравоохранения и входит в стандарт и алгоритм обследования пациентов при подозрении на онкопатологию. От полученного гистологического заключения зависят и постановка правильного диагноза, и последующее своевременное лечение, и прогноз заболевания [5].

Показания к проведению биопсии образований СОПР должны быть обоснованными и базироваться как на субъективных, так и на объективных данных. Биопсия образований СОПР выполняется как инцизионная (ИБ) – с забором части ткани, так и эксцизионная – с тотальным удалением патологической ткани и последующим гистологическим исследованием

для верификации и постановки диагноза. Последнюю выполняют при небольших размерах опухоли или отсутствии верификации после неоднократных инцизионных биопсий.

Сложности в морфологической верификации злокачественного процесса во многом связаны с техникой проведения биопсии, неправильно выполненным срезом макропрепарата и интерпретацией морфологом атипичного опухолевого роста [6, 7, 8]. По данным современной литературы, наиболее часто диагностируются эпителиальные опухоли СОПР в 98,5%, которые представлены плоскоклеточным ороговевающим раком [9].

Для диагностики ранних форм рака СОПР хорошо себя зарекомендовал метод аутофлуоресцентной стоматоскопии (АФС), который в ряде работ показал свою высокую чувствительность. Применение аутофлуоресцентных методов диагностики рака является на сегодняшний день перспективным направлением из-за доступности, неинвазивности в применении и простоты. Согласно данным научных публикаций, при проведении АФС очаги предрака и рака в лучах АФС имеют свечение в виде темного пятна [10, 11, 12, 13]. С 2017 года в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере забор материала на гистологическое исследование с целью верификации диагноза «рак» осуществляется с использованием аутофлуоресцентной лампы («АФС-400» фирмы «Полироник», г. Москва), очков с зеленым светофильтром и оториноларингологических конхотомов.

■ ЦЕЛЬ

Оптимизировать методику инцизионной биопсии с применением аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике рака слизистой оболочки полости рта.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 89 амбулаторных карт больных, обследуемых в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 2017 по 2019 гг., с установленным диагнозом «рак слизистой оболочки

полости рта» различных локализаций после проведенных инцизионных биопсий.

Критерии включения в исследование: больные, первично направленные к онкологу с целью биопсии, экзофитные папиллярные, язвенные и смешанные формы опухоли, верифицированный рак СОПР.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от методики проведения инцизионной биопсии и полученной гистологической верификации (ГВ) рака СОПР.

Группы пациентов были распределены по локализации и гистологическому типу строения злокачественного процесса (таблицы 1, 2). Оценивались такие показатели, как кратность биопсии, форма опухолевого роста и стадия заболевания.

Основной группе (43 человека) была выполнена инцизионная биопсия образований СОПР под контролем аутофлуоресцентной стоматоскопии до получения гистологического заключения «рак».

Пациентам контрольной группы (46 человек) выполнялась одно-, дву- и трехкратная инцизионная биопсия образований СОПР под контролем глаза до получения гистологического заключения «рак».

Возраст больных — от 27 до 87 лет. Соотношение мужчин и женщин в основной группе 3:1, в контрольной — 3:1 ($p=0,737$). ИБ в обеих группах проводилась

под местной аппликационной, инфильтрационной и/или проводниковой анестезией.

В контрольной группе инцизионная биопсия с забором ткани с патологического очага на гистологическое исследование производилась с использованием оториноларингологических конхотомов произвольно под контролем глаза с поверхности и по краю патологических образований (рисунок 1). АФС пациентам основной группы проводилась с использованием аппарата «АФС-400» и очков с зеленым светофильтром. Признаки предрака и рака при использовании лампы оценивались по световой шкале: темное свечение (эффект «темного пятна») — очаги предрака и рака.

Биопсия в основной группе проводилась с использованием оториноларингологических конхотомов под контролем аутофлуоресцентной стоматоскопии, с забором ткани с участков патологического свечения (темного пятна) (рисунок 2).

После выполненных однократных инцизионных биопсий в контрольной группе диагноз «рак» подтвержден у 25 (54%) пациентов; после дву- и трехкратных инцизий — у 17 (37%) и 4 (9%). В основной группе с использованием лампы «АФС-400» в качестве

Локализация	Группы			
	Контрольная n=46		Основная n=43	
	n	%	n	%
Язык	29	63	27	62
Альвеолярная часть верхней челюсти	1	2	-	-
Альвеолярная часть нижней челюсти	3	7	3	7
Дно полости рта	8	17	7	16
Твердое небо	3	7	2	5
Мягкое небо	1	2	2	5
Щека	1	2	2	5
Всего	46	100	43	100

Критерий Пирсона 2,221; $p=0,988$ [Pearson's criterion 2,221; $p=0,988$]

Таблица 1. Распределение больных по группам и локализации опухоли

Table 1. The distribution of the patients by group and location of the tumor

Полученные результаты биопсии	Группы			
	Контрольная n=46		Основная n=43	
	n	%	n	%
Плоскоклеточный ороговевающий рак	36	78	33	77
Плоскоклеточный неороговевающий рак	9	20	9	21
Аденокистозный рак	0	0	1	2
Аденокарцинома	1	2	0	0
Всего	46	100	43	100

Критерий Пирсона 0,027; $p=0,904$ [Pearson's criterion 0,027; $p=0,904$]

Таблица 2. Распределение больных в группах по полученным гистологическим результатам злокачественного процесса

Table 2. Distribution of patients in groups by the resulting histological data of the malignant process



Рисунок 1. Инцизионная биопсия опухоли слизистой щеки под контролем глаза с использованием оториноларингологического конхотома.

Figure 1. Incisional biopsy of cheek mucosa tumor under eye-control using an otorhinolaryngologic conchotome.



Рисунок 2. Инцизионная биопсия опухоли слизистой ретромолярного пространства с использованием лампы «АФС-400», очков с зеленым светофильтром и оториноларингологических конхотомов.

Figure 2. Incision biopsy of retromolar mucosa tumor using "APS-400" lamp, glasses with green light filter and otorhinolaryngological conchotomes.



Рисунок 3. Кратность биопсий и верификация диагноза.
Figure 3. Number of biopsies and diagnosis.

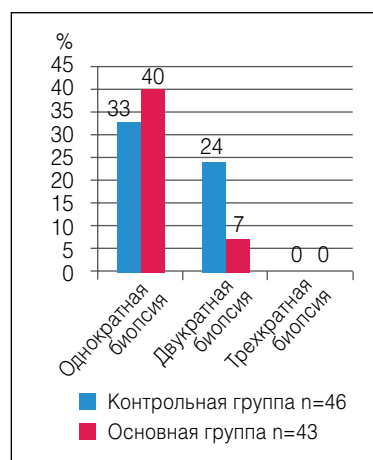


Рисунок 4. Кратность биопсий и верификация диагноза при смешанном типе опухолевого роста.
Figure 4. Number of biopsies and diagnosis verification for mixed tumor growth.



Рисунок 5. Кратность биопсий и верификация диагноза при экзофитно-папиллярной форме опухолевого роста.
Figure 5. Number of biopsies and diagnosis verification in exophyte-papillary form of tumor growth.



Рисунок 6. Кратность биопсий и верификация диагноза при экзофитно-язвенной форме опухолевого роста.
Figure 6. Number of biopsies and diagnosis verification in the exophyte-lumen form of tumor growth.

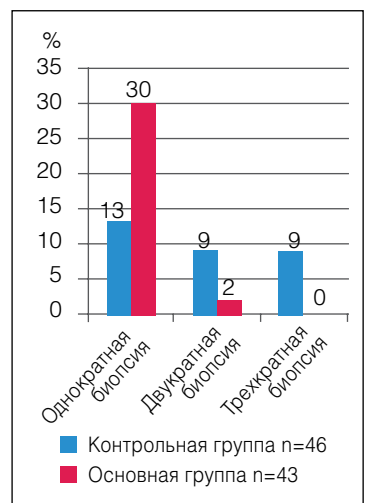


Рисунок 7. Кратность биопсий и верификация диагноза при I стадии.
Figure 7. Number of biopsies and diagnosis verification in stage I.

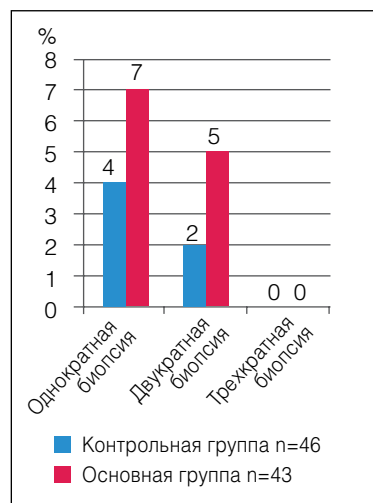


Рисунок 8. Кратность биопсий и верификация диагноза при II стадии.
Figure 8. Number of biopsies and diagnosis verification in stage II.

идентификации более подозрительных участков злокачественного процесса и проведения однократной ИБ рак верифицирован у 36 (84%) больных, после повторных ИБ – у 7 (16%) пациентов (**рисунок 3**).

При проведении однократной ИБ в основной и контрольной группах ГВ опухоли была получена в основном при смешанном типе опухолевого роста в 17 (40%) и 15 (33%) случаях соответственно ($p=0,497$) (**рисунок 4**).

При наиболее сложном для верификации типе роста опухоли – экзофитно-папиллярной форме – в основной группе ГВ при первичной биопсии была получена у 16 (37%) больных, в контрольной – у 8 (17%) ($p=0,036$) (**рисунок 5**). Экзофитно-язвенные формы диагностированы после однократной инцизионной биопсии у 3 (7%) и 2 (4%) групп сравнения соответственно ($p=0,591$) (**рисунок 6**).

Была также проведена оценка числа биопсий в зависимости от стадии распространенности заболевания. После однократной ИБ ГВ рака с I-II стадиями заболевания в основной группе была достигнута у 16 (37%) пациентов, в контрольной группе – у 8 (17%) ($p=0,036$) (**рисунки 7, 8**). ГВ у больных с III-IV стадиями после однократной биопсии диагностированы в основной группе у 20 (47%) больных, а в контрольной группе у 17 (37%) больных ($p=0,361$) (**рисунки 9, 10**).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным современной литературы, слизистая оболочка языка поражается наиболее часто и процент запущенных стадий рака СОПР достаточно высок. В наших наблюдениях поражение языка в контрольной группе составило 29 (63%) случаев, в основной 27 (62%) ($p=0,981$), запущенных стадий – 29 (63%) и 24 (56%) ($p=0,488$) соответственно [5]. Высокий процент злокачественных новообразований СОПР был представлен эпителиальным плоскоклеточным ороговевающим раком – 36 (78%) в контрольной группе и 33 (77%) ($p=0,864$) в основной группе, что также не противоречит данным научных публикаций [2, 4, 10].

Использование оптимизированной методики позволило гистологически верифицировать рак СОПР со смешанным типом роста в обеих группах без видимых отличий, за исключением экзофитно-папиллярных форм, которые были диагностированы в основной и контрольных группах у 16 (37%) и 8 (17%) больных соответственно ($p=0,036$). Сложности в ГВ злокачественных опухолей с экзофитно-папиллярными формами и начальной стадией рака СОПР в контрольной группе связаны с отсутствием идентификации истинного патологического очага и

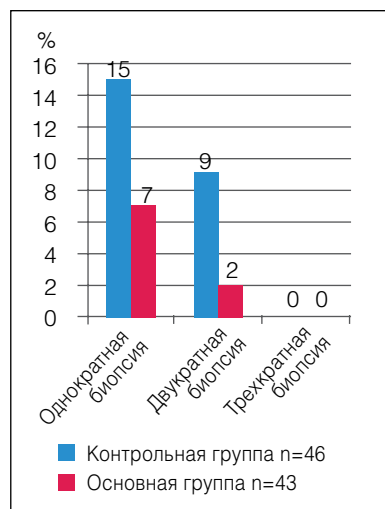


Рисунок 9. Кратность биопсий и верификация диагноза при III стадии.

Figure 9. Number of biopsies and diagnosis verification in stage III.

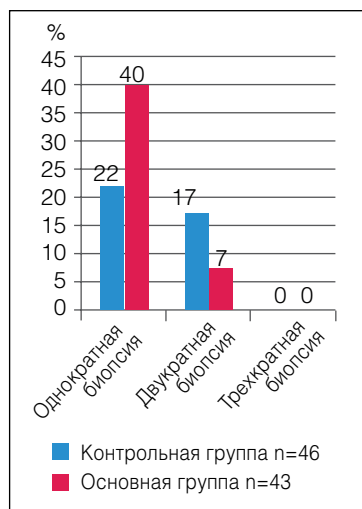


Рисунок 10. Кратность биопсий и верификация диагноза при IV стадии.

Figure 10. Number of biopsies and diagnosis verification in stage IV.

наличием в нем элементов воспаления, что показали полученные результаты в основной группе [10]. Также процент верифицированных начальных стадий в основной группе после однократной ИБ значительно выше

по сравнению с контрольной: 16 (37%) и 8 (17%) соответственно ($p=0,036$). Сравнение групп показывает, что в контрольной группе для верификации диагноза «рак» начальных стадий необходимо выполнить трехкратную биопсию [10].

ВЫВОДЫ

Аутофлуоресцентный комплекс «АФС-400» и очки с зеленым светофильтром для инцизионной биопсии образований слизистой полости рта позволяют определить подозрительные участки для забора ткани на гистологическое исследование и уже при первой биопсии в 84% случаев получить ГВ, с учетом наличия I-II стадий – у 16 (37%) больных и экзофитно-папиллярной формы – у 16 (37%) больных. Это значимо отличается от аналогичных показателей контрольной группы ($p=0,036$) и снижает число повторных ИБ. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. (In Russ.). [Статистика по раку за 2018 год: ГЛОБОКАН оценки заболеваемости и смертности во всем мире по 36 видам рака в 185 странах]. doi: 10.33 22/caac.21492
- Kaprin AD, et al. State of cancer care for the population of Russia in 2018. Russian center for information technologies and epidemiological research in oncology. (In Russ.). [Каприн А.Д. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии].
- Starikov VI. Head and neck tumours. Kharkov, 2014. (In Russ.). [Стариков В.И. Опухоли головы и шеи. Харьков, 2014].
- Kostina IN. Structure, localization of tumor and tumor-like diseases of the oral cavity. *Dental problems*. 2014;4:33–39. (In Russ.). [Костина И.Н. Структура, локализация опухолевых и опухолеподобных заболеваний полости рта. *Проблемы стоматологии*. 2014;4:33–39. doi: 10.18481/2077-7566-2014-0-4-33-39]
- Domanin AA, Solnyshkina AF. Diagnosis of precancerous oral mucosa. *Volga oncological bulletin*. 2011;1:45–46. (In Russ.). [Доманин А.А., Солнышкина А.Ф. Диагностика предрака слизистой оболочки полости рта. *Приволжский онкологический вестник*. 2011;1:45–46]. doi: 10.1117/1.3065544
- Davydov AB, Lebedev SN, Lebedeva YuV, Davydova OB. Dental and oncological status in patients with tongue carcinoma. *Dental*. 2015;1:25–29. (In Russ.). [Давыдов А.Б., Лебедев С.Н., Лебедева Ю.В., Давыдова О.Б. Стоматологический и онкологический статус у пациентов с карциномой языка. *Стоматология*. 2015;1:25–29. doi: 10.17116/stomat201594125-29]
- Stepanov DA, Fedorova MG, Averkina NS. Morphological Research in Dentistry. *Bulletin of Penza State University*. 2019;1(25):80–85. (In Russ.). [Степанов Д.А., Федорова М.Г., Аверкина Н.С. Морфологические исследования в стоматологии. *Вестник Пензенского государственного университета*. 2019;1(25):80–85]. doi: 10.1155.2014.761704
- Nikolenko VN, et al. Modern view on the diagnosis and treatment of cancer of the oral mucosa. *Head and neck*. 2018;4:36–42. (In Russ.). [Николенко В.Н. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение рака слизистой оболочки полости рта. *Голова и шея*. 2018;4:36–42.
- Mezhevikina GS, Glukhova EA. Modern methods of diagnosis of precancerous and cancerous changes in the oral mucosa. *Science young*. 2018;6(4):600–606. (In Russ.). [Межевикина Г.С., Глухова Е.А. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта. *Наука молодых*. 2018;6(4):600–606. doi: 10.23888/hmj201864600-606]
- Ephros H. Oral tissue biopsy. *Medscape*. 2018;1–13. (In Russ.). [Эфрос Г. Биопсия тканей полости рта. *Медскрипт*. 2018;1–13].
- Pozdnyakova TI, Smirnova YuA, Volkov EA, Bulgakova NN. Possibilities of autofluorescent spectroscopy in detection of precancerous diseases of oral mucous membrane. *Dental-Review*. 2013;2:46–47. (In Russ.). [Позднякова Т.И., Смирнова Ю.А., Волков Е.А., Булгакова Н.Н. Возможности аутофлуоресцентной спектроскопии в выявлении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Дентал-Ревю*. 2013;2:46–47.
- Maksimovskaya LN, Erk AA, Bulgakova NN, Zubov BV. Application of autofluorescent dentistry for oncological screening of diseases of the oral mucosa. *Dentistry for all*. 2016;4(77):34–37. (In Russ.). [Максимовская Л.Н., Эрк А.А., Булгакова Н.Н., Zubov Б.В. Применение аутофлуоресцентной стоматоскопии для онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Стоматология для всех*. 2016;4(77):34–37.
- Pursanova AE, et al. Clinical and immunological features of precancerous diseases of the oral mucous membrane and the red edging of lips. *Dentistry*. 2018;97(5):23–26. (In Russ.). [Пурсанова А.Е. и др. Клинико-иммунологические особенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ. *Стоматология*. 2018;97(5):23–26]. doi: 10.17116/stomat20189705123

УДК 616.36-004.7

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-186-192

Успешный опыт трансплантации печени в Самарском центре трансплантации органов и тканей (клинический случай)

А.В. Колсанов¹, О.В. Фатенков¹, А.А. Миронов¹, М.Н. Мякотных¹, Ю.Ю. Пирогова¹,
В.В. Гребенников¹, И.В. Ткебучава², Б.И. Харитонов¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ СО СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – обобщить имеющиеся данные о трансплантации печени (ТП).

В работе представлены показания и противопоказания к ТП, обследование потенциального реципиента перед ТП, особенности ведения листа ожидания. Приводится описание клинического случая – первой успешной ТП в Самарском центре трансплантации органов и тканей.

Ключевые слова: трансплантация печени, Самарский центр трансплантации органов и тканей, цирроз печени, показания и противопоказания к ТП, лист ожидания, обследование реципиента.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Колсанов А.В., Фатенков О.В., Миронов А.А., Мякотных М.Н., Пирогова Ю.Ю., Гребенников В.В., Ткебучава И.В., Харитонов Б.И. **Успешный опыт трансплантации печени в Самарском центре трансплантации органов и тканей (клинический случай).** Наука и инновации в медицине. 2019;5(3):186-192 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-186-192

Сведения об авторах

Колсанов А.В. – д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий. ORCID: 0000-0002-4144-7090

Фатенков О.В. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой и клиникой факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-4928-5989

Миронов А.А. – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий. ORCID: 0000-0003-4228-7022

Мякотных М.Н. – врач-хирург Самарского хирургического центра координации органного донорства, ассистент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий. ORCID: 0000-0003-0166-6878

Пирогова Ю.Ю. – к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением клиники факультетской терапии. ORCID: 0000-0003-4640-1902

Гребенников В.В. – врач-хирург Самарского хирургического центра координации органного донорства. ORCID: 0000-0002-1730-8496

Ткебучава И.В. – заведующая отделением реанимации. ORCID: 0000-0002-7710-6319

Харитонов Б.И. – к.м.н., заведующий хирургическим отделением пересадки органов Клиник СамГМУ. ORCID: 0000-0001-8161-7288

Автор для переписки

Мякотных Максим Николаевич

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: maksim_miyakotnykh@mail.ru

Тел.: 8 (964) 981 21 09.

ТП – трансплантация печени; ОТП – ортотопическая трансплантация печени; ЦП – цирроз печени; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; КЖ – качество жизни; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; УЗИ – ультразвуковое исследование; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; КТ – компьютерная томография; СРБ – С-реактивный белок; УДХК – урсодезоксихолевая кислота; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Рукопись получена: 02.04.2020

Рецензия получена: 15.05.2020

Решение о публикации принято: 18.05.2020

Successful experience of liver transplantation at the Samara Center of organ and tissue transplantation (a clinical case)

Aleksandr V. Kolsanov¹, Oleg V. Fatenkov¹, Aleksei A. Mironov¹, Maksim N. Myakotnykh¹,
Yuliya Yu. Pirogova¹, Vitalii V. Grebennikov¹, Irina V. Tkebuchava², Boris I. Kharitonov¹

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara City Clinical Hospital No. 1 n.a. N.I. Pirogov (Samara, Russia)

Аннотация

Objective – to summarize the available data on the liver transplantation (LT) case.

The work describes the indications and contraindications for LT, examination of a potential recipient before the operation, the maintenance of a waiting list. A clinical case is presented – the first successful liver transplantation in the Samara Center of organ and tissue transplantation.

Keywords: liver transplantation, Samara Center of organ and tissue transplantation, cirrhosis, indications and contraindications for liver transplantation, waiting list, examination of a recipient.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kolsanov AV, Fatenkov OV, Mironov AA, Myakotnykh MN, Pirogova YuYu, Grebennikov VV, Tkebuchava IV, Kharitonov BI. **Successful experience of liver transplantation at the Samara Center of organ and tissue transplantation (a clinical case).** Science & Innovations in Medicine. 2020;5(3):186-192 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-186-192

Information about authors

Aleksandr V. Kolsanov – PhD, Professor RAS, the Head of the Department of Operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies. ORCID: 0000-0002-4144-7090

Oleg V. Fatenkov – PhD, Associate Professor, the Department and Clinic of Faculty therapy. ORCID: 0000-0002-4928-5989

Aleksei A. Mironov – PhD, Associate Professor of the Department of Operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies. ORCID: 0000-0003-4228-7022

Maksim N. Miakotnykh – Surgeon of the Samara Surgical Center for the Coordination of Organ Donation, assistant of the Department of Operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies. ORCID: 0000-0003-0166-6878

Yuliya Yu. Pirogova – PhD, the Head of the gastroenterological department of the Clinic of Faculty therapy. ORCID: 0000-0003-4640-1902

Vitalii V. Grebennikov – Surgeon of the Samara Surgical Center for the Coordination of Organ Donation. ORCID: 0000-0002-1730-8496

Irina V. Tkebuchava – the Head of the intensive care unit of Samara City Clinical Hospital №1 n.a. N.I. Pirogov. ORCID: 0000-0002-7710-6319

Boris I. Kharitonov – PhD, the Head of the organ transplant surgery department in the Clinics of SamSMU. ORCID: 0000-0001-8161-7288

Corresponding Author

Maksim N. Myakotnykh

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: maksim_miakotnykh@mail.ru

Phone: 8 (964) 981 21 09.

Received: 02.04.2020

Revision Received: 15.05.2020

Accepted: 18.05.2020

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) является наиболее эффективным и единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронических болезней печени, острой печеночной недостаточностью фульминантного течения и некоторыми злокачественными опухолями этого органа [1, 2]. Трансплантационная программа, в частности трансплантация печени, – существенный вклад Самарского государственного медицинского университета в развитие инновационного потенциала Самарской области в здравоохранении [3].

ИСТОРИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В 1963 году в США Т. Старзл впервые выполнил ортотопическую трансплантацию печени (ОТП). В 1964 году К. Абсолон провел вторую в мире ОТП. К сожалению, пациенты умерли, несколько последующих операций также были с летальным исходом. В 1968 году Т. Старзлом проведена первая успешная ТП с выжившим больным [3]. В нашей стране первая ОТП проведена в Москве в 1990 году А.К. Ерамишанцевым.

В настоящее время во всем мире выполняется не менее 25 000 ТП в год [4]. Потребность в этой операции возникает ежегодно приблизительно у 20–40 человек на 1 миллион населения. После ТП выживаемость реципиентов в течение года составляет 85–90%, пятилетняя – 70–75%, десятилетняя – 60%, двадцатилетняя – 40%. Наилучший прогноз у пациентов с холестатическими заболеваниями [1, 2, 4]. Высокая выживаемость объясняется появлением новых медикаментов для иммуносупрессии и растворов для хранения органов, совершенствованием хирургических методик, а также ранней диагностикой и лечением осложнений ТП. По данным Российского трансплантологического общества, в нашей стране наблюдается ежегодный рост количества ТП с использованием ресурсов как прижизненного, так и посмертного донорства. В России в 2015 году было выполнено 325 трансплантаций, в 2017 году – 438 [2].

ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Показанием к трансплантации является необратимая острая или терминальная стадия хронической печеночной недостаточности различной этиологии [1, 2, 5].

1. *Фульминантная печеночная недостаточность.* Самой частой ее причиной (до 80% случаев) являются острые вирусные гепатиты, реже (до 30%) – химические реагенты, яды и медикаменты, очень редко (до 10%) – ишемия и гипоксия печени, метаболические

нарушения. Летальность при фульминантной печеночной недостаточности достигает 50–90%. ТП должна быть выполнена в течение 2–3 дней.

2. *Холестатические заболевания.* ТП у взрослых пациентов проводят по поводу первичного билиарного холангита в 10,9% случаев, первичного склерозирующего холангита в 9,9%. У детей ТП выполняют в связи с билиарной атрезией в 55% случаев. Пересадка печени – единственный эффективный метод лечения больных с печеночной недостаточностью при первичном билиарном холангите и первичном склерозирующем холангите в стадии цирроза печени (ЦП). ТП противопоказана при холангиокарциноме из-за высокой вероятности рецидива.

3. *Нехолестатические заболевания.* ТП у взрослых пациентов проводят при ЦП токсического (алкогольного) генеза в 21,6% случаев, ЦП в исходе хронического вирусного гепатита С – в 19,5%, ЦП в исходе хронического вирусного гепатита В – в 6,1%, криптогенного ЦП – в 12%, аутоиммунного гепатита – в 5% случаев.

4. *Врожденные дефекты метаболизма печени.* К этой группе заболеваний относятся недостаточность α 1-анти-трипсина, болезнь Вильсона – Коновалова, наследственный гемохроматоз, тирозинемия, первичная гипероксалурия, гликогенозы I и II типа, семейная гиперхолестеринемия.

5. *Злокачественные опухоли печени.* Это прежде всего гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), гепатобластома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома. Доброкачественные опухоли, поражающие всю печень (гемангиоматоз, печеночно-клеточная аденома, узловатая фиброзная гиперплазия), относятся к редким показаниям к трансплантации.

6. *Заболевания, являющиеся редкими показаниями для трансплантации печени.* К этой группе относятся муковисцидоз, болезнь/синдром Бадда – Киари, семейный холестаз, или болезнь Байлера, болезнь Аладжила, болезнь Кароли у детей, поликистоз печени, семейная амилоидная полинейропатия (TTR-амилоидоз), альвеококкоз.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ

ТП может быть выполнена любому пациенту с терминальной стадией поражения печени, которому она продлит жизнь или улучшит ее качество [1]. Больных отбирают, если предполагаемая продолжительность жизни без ТП составит год и менее или если пациент имеет неприемлемое качество жизни (КЖ) в связи с заболеванием печени [1, 6]. После определения необходимости трансплантации печени нужно удостовериться,

что исчерпаны все ресурсы консервативного лечения, а затем оценивать возможность трансплантации для этого пациента [5].

Прогноз пациента с ЦП может быть оценен с помощью нескольких шкал, таких как Child – Turcotte – Pugh (СТР) и MELD-Na (Mode for End-Stage Liver Disease). Шкала СТР учитывает показатели общего билирубина, альбумина крови, протромбинового времени, наличие асцита и энцефалопатии. Возможное количество баллов – от 5 до 15. MELD рассчитывается по формуле с учетом уровней общего билирубина, креатинина, международного нормализованного отношения (МНО) и натрия крови. Количество баллов может варьировать от 6 до 40, что прогнозирует трехмесячную выживаемость от 100% до 7% соответственно.

Пациенты с ЦП должны быть направлены на консультацию в Центр трансплантации при показателях $СТР \geq 7$ и $MELD \geq 15$ либо при развитии первого серьезного осложнения (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия) [1]. Повторные эпизоды кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), декомпенсация печеночной энцефалопатии, рефрактерный асцит и спонтанный бактериальный перитонит, прогрессирующий гепаторенальный синдром, ГЦК требуют ускорения проведения операции [2, 6]. Медиана выживаемости больных при развитии гепаторенального синдрома I типа составляет менее 2 недель, поэтому их необходимо направлять на трансплантацию немедленно [1].

■ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Противопоказания делятся на абсолютные и относительные [1, 2].

Абсолютные противопоказания: ВИЧ-инфекция; внепеченочное распространение злокачественных опухолей; активная внепеченочная инфекция (в том числе туберкулез); активный алкоголизм; психическое заболевание; метастатическое поражение печени; тяжелое декомпенсированное сердечно-сосудистое заболевание.

Относительные противопоказания: высокий кардиологический или анестезиологический риск; тромбоз воротной вены; ранее перенесенные вмешательства на печени; возраст более 65 лет; некомплаентность больного; индекс массы тела более 35 кг/м².

■ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РЕЦИПИЕНТА ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПЕЧЕНИ

Стандартное обследование перед ОТП включает в себя [1]:

- 1) определение группы крови и резус-фактора;
- 2) общий анализ крови с лейкоформулой;
- 3) биохимический анализ крови: общий белок и фракции, билирубин, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий холестерин, липопротеины низкой

плотности, глюкоза, негемоглобиновое железо, калий, натрий, кальций, хлор, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, С-реактивный белок (СРБ);

4) коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, антитромбин III;

5) общий анализ мочи;

6) инфекционный скрининг: ВИЧ, сифилис, маркеры вирусных гепатитов В и С; ПЦР-диагностика (качественная) цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейна – Барр, вируса простого герпеса; по показаниям – ПЦР-диагностика HBV, HCV.

7) консультация фтизиатра в противотуберкулезном диспансере по месту жительства с выполнением по показаниям диаскин-теста;

8) обзорная рентгенография грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания;

9) электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ);

10) ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, органов малого таза; ультразвуковая доплерография (УЗДГ) портальной системы и вен нижних конечностей;

11) эндоскопическое обследование: эзофагогастроудоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия;

12) компьютерная томография (КТ) брюшной полости с контрастом;

13) онкомаркеры: СА 125, СА 15-3, СА 19-9, специфический ПСА, альфа-фетопротеин, РЭА.

После полного обследования пациента консилиумом врачей-специалистов, состоящим из хирургов-трансплантологов, инфекционистов-гепатологов, гастроэнтерологов, анестезиологов, принимается решение о включении потенциального реципиента в лист ожидания на ТП [1, 4, 6].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В июне 2018 года в Самарском центре трансплантации органов и тканей проведена первая успешная трансплантация печени. Приводим описание этого клинического случая с особенностями ОТП и динамическим наблюдением за реципиентом в течение года.

Пациентка М., 43 лет, в плановом порядке была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Клиник СамГМУ 8 февраля 2018 года. При поступлении у больной были жалобы на желтушность кожи и склер, кожный зуд, бессонницу ночью и сонливость днем, тяжесть в правом подреберье, общую слабость, быструю утомляемость.

Из анамнеза заболевания

Пациентка считает себя больной с января 2016 года, когда без видимой причины стала замечать иктеричность склер, нарастающую желтушность кожи и интенсивный кожный зуд. После исключения механического и инфекционного генеза синдрома желтухи госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с диагнозом «хронический криптогенный гепатит умеренной степени активности с синдромом холестаза». Были сданы маркеры на аутоиммунные холестатические

заболевания печени. Впервые выявлено значительное повышение АМА (Ig G+A+M) 1:640 (норма — менее 1:40). Установлен клинический диагноз «первичный билиарный холангит в стадии цирроза печени». В качестве базовой терапии назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). С июля 2016 года является инвалидом 2 группы. Несмотря на адекватную медикаментозную терапию, продолжалось прогрессирующее отрицательное течение заболевания. В связи с декомпенсацией ЦП не менее трех раз в году пациентка лечилась в гастроэнтерологическом стационаре.

Из анамнеза жизни

Пациентка родилась в Челябинской области в 1974 году, была вторым ребенком в семье. Росла и развивалась в соответствии с полом и возрастом. Получила среднее специальное образование, работала в торговле, профессиональных вредностей не было. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Замужем, имеет двоих здоровых детей. Наличие вредных привычек отрицает. Семейный анамнез — без особенностей. Лекарственной непереносимости нет, гемотрансфузии не проводились.

Данные объективного осмотра

При осмотре в день госпитализации в гастроэнтерологическое отделение: общее состояние средней тяжести, кожные покровы желтушные, склеры иктеричные. Лимфатические узлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца тихие, ритм правильный. Артериальное давление (АД) 160 и 100 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 удара в минуту. Живот мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень пальпируется на 7 см ниже края реберной дуги, плотно-эластической консистенции. Размеры печени по Курлову: 16 см — 15 см — 14 см. Селезенка пальпируется на 3 см ниже края реберной дуги. Стул 1 раз в день, кашицеобразный, без патологических примесей. Отеков нет.

Предварительный диагноз

Первичный билиарный холангит в стадии цирроза печени, класс С по Child — Pugh. Синдром портальной гипертензии. Синдромы холестаза, гиперспленизма. Гипертоническая болезнь II стадия III группы риска.

План обследования

Общий анализ крови с лейкоформулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, общий билирубин с фракциями, АЛТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ, глюкоза, мочевины, креатинин, калий, натрий, амилаза; исследование гемостаза, определение группы крови и резус-фактора, общий анализ кала, ЭГДС, УЗИ брюшной полости, УЗДГ портальной системы, ЭКГ.

Назначено лечение

Внутривенно капельно — глюкоза 5% — 500 мл, хлорид калия 4% — 10 мл; внутривенно струйно — адеметионин 800 мг/сутки; внутрь — УДХК 1250 мг/сутки, омепразол 20 мг/сутки, панкреатин 25 000 ЕД/сутки, спиронолактон 100 мг/сутки, лозартан 50 мг/сутки, бисопролол 2,5 мг/сутки.

Результаты дополнительных методов исследования (в скобках указаны нормы, принятые в клинике)

Общий анализ крови: лейкоциты $5,68 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4,4\text{—}11,3 \cdot 10^9/\text{л}$), эритроциты $3,68 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($3,5\text{—}4,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$),

гемоглобин 112 г/л ($120\text{—}140$ г/л), тромбоциты $130 \cdot 10^9/\text{л}$ ($180\text{—}320 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 272,2 мкмоль/л (менее 20,5 мкмоль/л), прямой билирубин 268,9 мкмоль/л, АЛТ 58,1 Е/л (менее 32,0 Е/л), АсАТ 115,3 Е/л (менее 32 Е/л), ЩФ 704 Е/л ($20\text{—}140$ Е/л), ГГТ 463 Е/л (менее 42,0 Е/л), общий белок 72,5 г/л ($65\text{—}85$ г/л), альбумин 32,4 г/л ($35\text{—}52$ г/л), амилаза 76 Е/л (до 100 Е/л), глюкоза 4,3 ммоль/л ($3,3\text{—}5,89$ ммоль/л), мочевины 3,1 ммоль/л ($2,5\text{—}8,3$ ммоль/л), креатинин 108,1 мкмоль/л ($44\text{—}80$ ммоль/л), калий 4,1 ммоль/л ($3,6\text{—}6,1$ ммоль/л), натрий 137 ммоль/л ($135\text{—}150$ ммоль/л).

Группа крови и резус-фактор: A(IV) Rh(+) положительный.

Гемостаз: ПТИ 63% ($70\text{—}120\%$), МНО 1,36 ($0,8\text{—}1,2$), АЧТВ 40,2 с ($28\text{—}40$ с), фибриноген 3,27 г/л ($2\text{—}4$ г/л).

Общий анализ кала: без особенностей, реакция на скрытую кровь отрицательная.

ЭКГ: ритм синусовый, горизонтальное положение электрической оси сердца.

УЗИ брюшной полости, заключение: признаки диффузных изменений печени по типу цирротических, хронического некалькулезного холецистита, диффузных изменений поджелудочной железы.

ЭГДС, заключение: варикозное расширение вен нижней трети пищевода 1—2 степени, поверхностный гастрит.

УЗДГ портальной системы, заключение: признаки портальной гипертензии с наличием портосистемных анастомозов.

Клинический диагноз

Первичный билиарный холангит в стадии цирроза печени, класс В по Child — Pugh (9 баллов). MELD 22 балла. Синдром портальной гипертензии. ВРВП 1—2 степени. Синдромы холестаза, гиперспленизма, гепатодепрессии. Печеночная энцефалопатия I стадии. Хронический гастрит, поверхностный, обострение. Хронический холецистит, некалькулезный, с гипомоторной дисфункцией, ремиссия. Хронический панкреатит, билиарнозависимый, с сохраненной внешнесекреторной функцией поджелудочной железы, ремиссия. Гипертоническая болезнь II стадия III группы риска.

С учетом клинико-лабораторных данных, прогрессирующего течения заболевания, низкой эффективности медикаментозной терапии, показателей Child — Pugh — 9 баллов, MELD — 22 балла больной предложено пройти обследование для решения вопроса о включении в лист ожидания на ОТП.

Получено согласие пациентки на ТП, проведено полное обследование, противопоказаний к ОТП не выявлено. Решением консилиума больная М. была включена в марте 2018 года в лист ожидания на ТП и динамически наблюдалась в Самарском центре трансплантации органов и тканей.

13 июня 2018 года пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Клиник СамГМУ в связи с ухудшением состояния.

Жалобы больной: интенсивный кожный зуд, нарастающие общей слабости и утомляемости, сонливость днем

и бессонница ночью, постепенное увеличение размеров живота.

Биохимический анализ крови от 14.06.18 г.: общий билирубин 208,1 мкмоль/л, общий белок 71,2 г/л, альбумин 26,9 г/л, ГГТ 127,9 Е/л, ЩФ 510,3 Е/л, креатинин 57,9 мкмоль/л, натрий 135,4 ммоль/л.

Гемостаз от 14.06.18 г.: ПТИ 67%, МНО 1,31, АЧТВ 42,6 сек, фибриноген 3, 29 г/л.

Другие лабораторные показатели представлены в **таблицах 1 и 2**.

На УЗИ органов брюшной полости впервые выявлена свободная жидкость (асцит). Объективный статус по Child – Pugh – класс С (11 баллов), MELD – 20 баллов.

15 июня больная была переведена в хирургическое отделение пересадки органов по причине поступления совместимого по группе крови и антропометрическим параметрам донорского органа. Донор – женщина 33 лет, госпитализированная в один из стационаров Самары 12 июня с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Разрыв аневризмы средней мозговой артерии. Субарахноидальное кровоизлияние. Гемотампонада III и IV желудочков. Отек головного мозга».

14 июня 2018 года для оценки к донору вызвана бригада хирургов Самарского хирургического центра координации органного донорства. Проведены необходимые обследования. Инфекционный скрининг: вирусы гепатитов В и С, ВИЧ – не выявлены. Показатели общего анализа крови потенциального донора – гемоглобин 121 г/л, эритроциты – $3,9 \cdot 10^{12}$ / л, гематокрит – 38,3%. Результаты биохимического анализа крови: креатинин – 89 мкмоль/л, мочевины – 5,2 ммоль/л, общий билирубин 6,7 мкмоль/л, АлАТ 24,3 Е/л, АсАТ 12,6 Е/л, общий белок 54,3 г/л, калий 4,05 ммоль/л, натрий 149 ммоль/л.

Таким образом, после обследования донор был расценен как потенциальный мультиорганный донор, начаты мероприятия по его кондиционированию.

15 июня 2018 года в 10.40 после установления диагноза смерти головного мозга была констатирована смерть пациентки. Донор взят в операционную. После визуальной оценки печень признана пригодной к трансплантации.

Эксплантация донорских органов проводилась по классической методике по Starlz. Перфузия органов проводилась раствором Custodiол в объеме 15 литров. Перед упаковкой печени в тройные стерильные пакеты выполнена ее биопсия.

При back table в условиях операционной выявлено, что донорская печень сосудистых аномалий не имеет. Заключение экспресс-биопсии: жировой гепатоз менее 10%. Печень признана годной к трансплантации.

После гепатэктомии реконструкция нижней полой вены проводилась по методике “piggy back”. Выполнена реконструкция воротной вены по типу «конец-в-конец», печень включена в кровоток. После пуска кровотока получено немедленное истечение желчи. При завершении артериальной реконструкции и включения артериального кровотока печень приобрела нормальный тургор и окраску.

Последним этапом выполнен холедохо-холедохоанастомоз по типу «конец-в-конец». При интраоперационном УЗИ печени отчетливо визуализируются кровотоки по внутрипеченочному отделу воротной вены и по системе печеночной артерии. Общее время операции составило 7 часов 30 минут. Время холдовой ишемии трансплантата 5 часов 52 минуты.

После ТП пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При восстановлении эффективного самостоятельного дыхания была экстубирована (через 6 часов после операции). В ОРИТ назначена инфузионная, антибактериальная терапия, проводилась коррекция гемостаза и кислотно-щелочного состояния.

Результаты биохимического анализа через 12 часов после пуска кровотока: общий белок – 55,8 г/л, альбумин – 26,7 г/л, общий билирубин – 128,8 мкмоль/л, креатинин – 54,2 ммоль/л, мочевины – 5,8 мкмоль/л, АлАТ – 378,6 Е/л, АсАТ – 447,5 Е/л, амилаза – 17,9 Е/л, ЩФ – 334,9 Ед/л, ГГТ – 200 Ед/л, калий – 4,05 ммоль/л, натрий – 149 ммоль/л.

Показатели общего анализа крови через 12 часов после операции: гемоглобин – 105 г/л, эритроциты – $3,25 \cdot 10^{12}$ / л, гематокрит – 30,2%, лейкоциты $4,5 \cdot 10^9$ / л, тромбоциты $92 \cdot 10^9$ / л.

На вторые сутки после ТП отмечалась положительная динамика. Появилась адекватная перистальтика кишечника, начали отходить газы. По дренажам наблюдалось незначительное серозно-геморрагическое отделяемое. Однако при общем улучшении самочувствия пациентки сохранялись признаки печеночной дисфункции и нарастание синдрома цитолиза: АлАТ – 419,6 Е/л, АсАТ – 314,6 Е/л, ЩФ – 261,1 Е/л, ГГТ – 88,5 Е/л.

С целью коррекции печеночной дисфункции 17 июня проведен сеанс гемодиализа с селективной плазмофильтрацией и адсорбцией, с последующей положительной лабораторной динамикой.

С 17 июня, т.е. на вторые сутки после операции, пациентке начата трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия по схеме: внутрь такролимус пролонгированного действия со стартовой дозой 4 мг/сутки и микофеноловая кислота 1440 мг/сутки, внутривенно капельно преднизолон 200 мг/сутки.

18 июня на фоне положительной динамики больная переведена на долечивание в профильное отделение. В отделении пересадки органов продолжилась антибактериальная, инфузионная и иммуносупрессивная терапия.

На 5-е сутки после операции были удалены дренажи. На 6-е сутки пациентка переведена на таблетированный метилпреднизолон в дозе 16 мг/сутки. Коррекция дозы такролимуса проводилась в соответствии с данными его концентрации в крови. Целевая концентрация достигнута к 14-м суткам, в дозе такролимуса пролонгированного действия 12 мг/сутки.

В послеоперационном периоде при бактериологических посевах мочи и крови роста патологической флоры не наблюдалось. УЗИ трансплантата проводилось ежедневно. На 14-е сутки пребывания в стационаре были сняты швы.

Показатель	Перед ОТП (июнь 2018 г.)	При выписке (июль 2018 г.)	Через 3 месяца после ТП	Через 6 месяцев после ТП	Через год после ТП
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,6	3,98	3,86	4,09	4,08
Гемоглобин, г/л	111	120	116	117	121
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,04	9,12	6,1	5,2	5,14
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	149	218	129	127	157
СОЭ, мм/ч	33	22	15	34	20

Таблица 1. Динамика показателей общего анализа крови в течение года наблюдения

Table 1. Dynamics of the general blood test results during the year of observation

Показатель	Перед ОТП (июнь 2018 г.)	При выписке (июль 2018 г.)	Через 3 месяца после ТП	Через 6 месяцев после ТП	Через год после ТП
Общий билирубин, мкмоль/л	208,1	32,7	8,61	6,6	20,7
АлАТ, Е/л	53,3	49,4	25,6	21,2	25,7
АсАТ, Е/л	141,5	22,6	21,7	16,6	17,7
ЩФ, Е/л	510,3	262,2	91	138,2	94
ГГТ, Ед	127,9	122,5	46	52	56
Мочевина, ммоль/л	5,6	4,6	6,67	6,02	4,38
Креатинин, мкмоль/л	57,9	57,5	112	110	78,8
Калий, ммоль/л	4,67	4,66	3,55	4,2	4,32
Глюкоза, ммоль/л	5,3	4,52	5,02	4,36	4,62
Общий белок, ммоль/л	71,2	63,8	79,2	64,3	67,2
Альбумин, ммоль/л	26,9	39,6	34,1	38,4	36,2

Таблица 2. Динамика основных биохимических показателей в течение года наблюдения

Table 2. Dynamics of the main biochemical indexes during the year of observation

При выписке биохимические показатели были следующими: общий белок — 63,8 г/л, альбумин — 39,6 г/л, общий билирубин — 32,7 мкмоль/л, креатинин — 57,5 мкмоль/л, мочевина — 4,6 ммоль/л, АлАТ — 49,4 Е/л, АсАТ — 22,6 Е/л, ГГТ — 122,5 Е/л, калий — 4,66 ммоль/л, натрий — 140,5 ммоль/л.

Результаты общего анализа крови при выписке: гемоглобин 120 г/л, эритроциты $3,98 \cdot 10^{12}$ / л, гематокрит 37,6%, лейкоциты $9,12 \cdot 10^9$ / л, тромбоциты $218 \cdot 10^9$ / л.

УЗДГ сосудов печени, заключение: печеночная артерия — скорость кровотока 0,71 м/с, RI 0,60; воротная вена не расширена, максимальная скорость 1,36 м/с; максимальная скорость кровотока по нижней полой вене 0,27 м/с; свободной жидкости в брюшной полости нет.

Пациентка была выписана 6 июля 2018 года в удовлетворительном состоянии, с удовлетворительной функцией печеночного трансплантата.

Была назначена следующая схема иммуносупрессии: такролимус пролонгированного действия в 10.00 — 14 мг; микофеноловая кислота в 8.00 — 360 мг, в 20.00 — 360 мг; метилпреднизолон 4 мг — по 2 т утром после еды. Также

рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг 1 раз в день; омега-3 20 мг — по 1 капсуле 2 раза в день; лозартана 50 мг и бисопролола 2,5 мг утром под контролем АД и ЧСС. По амбулаторному обследованию — контроль концентрации такролимуса в крови 2 раза в месяц, 1 раз в месяц УЗИ трансплантата, 1 раз в месяц — контроль печеночных функциональных показателей, мочевины, креатинина крови, общего анализа крови, ПЦР-диагностика (качественная) к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр, вирусу простого герпеса. Рекомендовано диспансерное наблюдение в Самарском центре трансплантации органов и тканей не реже 1 раза в месяц.

Лечение и обследование после выписки назначено в соответствии со стандартом, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. №1584н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантационной печени».

В течение последующего года после ТП пациентка с высоким комплаенсом выполняла все рекомендации по амбулаторному лечению и обследованию. Общее состояние больной за период наблюдения было удовлетворительным. Клинических признаков дисфункции трансплантата (желтухи, асцита, кожного зуда, лихорадки) не было. Лабораторных признаков дисфункции также не отмечалось.

В таблицах 1 и 2 представлены основные лабораторные данные в динамике в течение года после ОТП.

В ноябре 2018 года для оценки состояния трансплантата проведена эластография печени методом сдвиговой волны. Заключение: жесткость печени соответствует F<2 стадии фиброза по шкале METAVIR.

В течение года после ОТП неоднократно (согласно стандарту ведения после ТП) выполнялось УЗИ печени. Результаты УЗИ трансплантата через год: размеры печени не увеличены, эхогенность не изменена, эхоструктура однородная, звукопроводимость не изменена, перипортальные зоны не изменены, очаговой патологии не выявлено, сосуды портальной системы проходимы, направление кровотока гепатопетальное.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За год наблюдения функция печеночного трансплантата была удовлетворительной, эпизодов отторжения и дисфункции не отмечено. Пациентка продолжает наблюдаться в Самарском центре трансплантации органов и тканей. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liver transplantation. National clinical guidelines Ed. Gotje SV. M., 2013. (In Russ.). [Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации под редакцией акад. Готье С.В. М., 2013].
2. Moisyuk YaG, Malinovskaya YuO, Bogomolov PO. Transplantatsiya pecheni. Sovremennye dostizheniya i problemy. *Vestnik MEDSI. Onlain zhurnal dlya vrachei*. 2016;29. (In Russ.). [Мойсюк Я.Г., Малиновская Ю.О., Богомолов П.О. Трансплантация печени. Современные достижения и проблемы. *Вестник МЕДСИ. Онлайн-журнал для врачей*. 2016;29].
3. Kotelnikov GP, Kolsanov AV. Innovation in SSMU: infrastructure, training, development of breakthrough projects, transfer of technologies into practice, public participation in Russian and regional innovation ecosystem. *Science & Innovations in Medicine*. 2016;(1):6–11. (In Russ.). [Котельников Г.П., Колсанов А.В. Инновационная деятельность СамГМУ: инфраструктура, подготовка кадров, формирование прорывных проектов, трансфер технологий в практику, участие в российской и региональной инновационной экосистеме. *Наука и инновации в медицине*. 2016;(1):6–11].
4. EASL clinical guidelines: liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016;2(2):84–108. (In Russ.). [Клинические рекомендации EASL: трансплантация печени. *Journal of Hepatology*. 2016;2(2):84–108].
5. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.). [Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102
6. Khubutia MSh, Andreitseva OI, Zhuravel SV, et al. Procedure for drawing up and keeping a liver transplantation waiting list. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2009;(1):13–19. (In Russ.). [Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В. и др. Методика формирования и ведения «листа ожидания» трансплантации печени. *Трансплантология*. 2009;(1):13–19]. doi: 10.23873/2074-0506-2009-0-1-13-19

УДК 616.24-002.5-084

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196

Обмен железа при туберкулезе и железосодержащие химиотерапевтические препараты в его лечении

Б.Е. Бородулин¹, Е.В. Яковлева¹, Е.А. Бородулина¹, О.Г. Комиссарова²¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Россия)²ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (Москва, Россия)

Аннотация

В статье проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучению обмена железа при туберкулезе и применению железосодержащих химиотерапевтических препаратов в его лечении за последние 20 лет. Рассмотрены некоторые особенности обмена железа у микобактерий, а также разновидности и патогенез различных вариантов анемии, которые могут развиваться при заболевании туберкулезом: железодефицитная (с абсолютным дефицитом железа), ассоциированная с хроническим заболеванием (с относительным дефицитом железа) или лекарственно-индуцированная (варианты: сидероахрестическая, гемолитическая, апластическая). Проанализированы возможности коррекции схем лечения туберкулеза с введением в них комплексного соединения железа с изониазидом с целью уменьшения нежелательных побочных реакций на изониазид. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществлялся по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed.

Ключевые слова: туберкулез; микобактерия; обмен железа; изониазид; феназид.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Бородулин Б.Е., Яковлева Е.В., Бородулина Е.А., Комиссарова О.Г. **Обмен железа при туберкулезе и железосодержащие химиотерапевтические препараты в его лечении.** Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):193-196 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196

Сведения об авторах

Бородулин Б.Е. – д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.

ORCID: 0000-0002-6676-8587

Яковлева Е.В. – ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии. ORCID: 0000-0003-1858-5206

Бородулина Е.А. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии. ORCID: 0000-0002-3063-1538

Комиссарова О.Г. – д.м.н., профессор, заместитель директора. ORCID: 0000-0003-4427-3804

Автор для переписки

Бородулин Борис Евгеньевич

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Тел.: +7 (846) 332 57 35.

МБТ – *Mycobacterium tuberculosis*; ПАК – пара-аминосалицилат натрия; ГИНК – гидразид изоникотиновой кислоты; АРВТ – антиретровирусная терапия.

Рукопись получена: 25.03.2020

Рецензия получена: 24.04.2020

Решение о публикации принято: 30.04.2020

Iron metabolism in tuberculosis and iron-containing chemotherapeutic drugs for its treatment

Boris E. Borodulin¹, Elena V. Yakovleva¹, Elena A. Borodulina¹, Oksana G. Komissarova²¹Samara State Medical University (Samara, Russia)²Central Tuberculosis Research Institute (Moscow, Russia)

Abstract

This review included the Russian and international articles on the iron metabolism in tuberculosis and the use of iron-containing drugs in the treatment of tuberculosis over the past 20 years. The main topics covered by the researchers include the features of iron metabolism in mycobacteria, the varieties and pathogenesis of anemia that can develop in tuberculosis: iron deficiency (absolute iron deficiency), associated with a chronic disease (relative iron deficiency) or drug-induced anemia (siderohrestic, hemolytic, aplastic). The possible correction of treatment regimens for tuberculosis is analyzed – with the introduction of a complex compound of iron with isoniazid in order to reduce undesirable adverse reactions to isoniazid.

The literature search for this review was performed using the RSCI, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed databases.

Keywords: tuberculosis; mycobacterium; iron metabolism; isoniazid; phenazide.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Borodulin BE., Yakovleva EV., Borodulina EA, Komissarova OG. **Iron metabolism in tuberculosis and iron-containing chemotherapeutic drugs in its treatment.** Science & Innovations in Medicine. 2020;5(3):193-196 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196

Information about authors

Boris E. Borodulin – PhD, Professor, Department of Phthisiology and pulmonology. ORCID: 0000-0002-6676-8587

Elena V. Yakovleva – Resident of the Department of Phthisiology and pulmonology ORCID: 0000-0003-1858-5206

Elena A. Borodulina – PhD, Professor, Head of the Department of phthisiology and pulmonology. ORCID: 0000-0002-3063-1538

Oksana G. Komissarova – PhD, Professor, Deputy Director. ORCID: 0000-0003-4427-3804

Corresponding Author

Boris E. Borodulin

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Phone: +7 (846) 332 57 35.

Received: 25.03.2020

Revision Received: 24.04.2020

Accepted: 30.04.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез как хроническое заболевание нередко сопровождается развитием анемического синдрома, то есть снижением уровня гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови [1]. Кроме того, у больных туберкулезом анемия может быть связана как с сопутствующими заболеваниями, так и с гематотоксическим воздействием противотуберкулезной химиотерапии. По патогенезу анемия при туберкулезе может быть железодефицитной (с абсолютным дефицитом железа), ассоциированной с хроническим заболеванием (с относительным дефицитом железа) или лекарственно-индуцированной [1]. Увеличивается риск развития анемии в случае коморбидности туберкулеза и ВИЧ-инфекции [2].

■ ЦЕЛЬ

Провести обзор литературы за последние 20 лет по изучению обмена железа при туберкулезе для определения возможностей применения железосодержащих химиотерапевтических препаратов в его лечении.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отечественной и зарубежной литературе встречается немало фундаментальных работ, посвященных обмену железа, являющегося эссенциальным микроэлементом не только для организма человека, но и для некоторых микроорганизмов, в числе которых *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) [3, 4, 5, 6].

Описано более 20 белков, осуществляющих обмен железа и поддержание его гомеостаза; наиболее важны трансферрин, ферритин, ферропортин, ферроксидазы и гормон гепсидин [7, 8, 9, 10, 11]. Гепсидин — гормон, блокирующий функции ферропортина (единственного экспортера железа из клеток), что приводит к накоплению внутриклеточного пула железа и предотвращению токсического действия свободного железа [12, 13]. Микроорганизмы в отличие от человека имеют систему специальных переносчиков железа из окружающей бактерию среды в клетку — сидерофоров, которые извлекают железо из металлопротеинов и гемпротеинов [14, 15, 16].

Нарушения обмена железа при туберкулезе могут быть обусловлены не только взаимодействием макро- и микроорганизма и наличием сопутствующих заболеваний, но и гематотоксическим действием противотуберкулезных препаратов [15].

Различают патогенетические варианты лекарственно-индуцированной анемии у человека: сидероахрестическая, гемолитическая, апластическая [1].

Сидероахрестическая, или железонасыщенная, анемия развивается при достаточном уровне железа в организме и невозможности его использования костным мозгом для синтеза гемоглобина. Препараты гидразид изоникотиновой кислоты (изониозид/(ГИНК)), пипразинамид и циклосерин, применяемые для лечения туберкулеза, вызывают дефицит пиридоксальфосфата, кофактора в реакциях синтеза гема. При недостаточном синтезе гема железо не утилизируется, а накапливается в сидеробластах, далее — во внутренних органах. Назначение пиридоксина (В6) на фоне противотуберкулезной

терапии нивелирует дефицит пиридоксальфосфата [1, 17, 18].

Гемолитическая анемия связана с укорочением продолжительности жизни эритроцитов и их преждевременным распадом. Противотуберкулезные препараты могут вызывать гемолиз по разным механизмам. Неиммунный гемолиз возникает крайне редко у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов под действием изониозидов, пара-аминосалицилат натрия (ПАСК), этионамида, протионамида, левофлоксацина. Иммунокомплексному механизму, связан с действием ПАСК, рифампицина, реже — изониозидов [1].

Еще одним вариантом лекарственно-индуцированной анемии является апластическая, или парциальная, красноклеточная аплазия. Может быть вызвана изониозидом, ПАСК, линезолидом, которые обладают прямым токсическим действием на клетки — предшественники эритроцитов [1, 19].

Различные патогенетические варианты анемии связаны с разными группами противотуберкулезных препаратов, но самым агрессивным препаратом, способным привести к гематологическим осложнениям, является изониозид [4, 8, 17, 19, 20]. В работах Гриценко Н.С., Долгих В.Т. экспериментально на крысах доказано снижение сократительной функции миокарда под действием изониозидов [21].

Комплексные железосодержащие препараты на основе изониозидов описаны также в зарубежной литературе. В частности, противотуберкулезный комплекс $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{изониозид})]$ (IQG607) представляет интерес в связи с его способностью преодолевать резистентность. IQG607 обладает потенциалом для окислительно-восстановительной активации, при которой радикал ацилпиридин (изоникотиноил) может генерироваться без помощи микобактериального фермента KatG. Исследования реакционной способности комплекса методом электронной спектроскопии показало очень высокую скорость окисления связанного изониозидов, более чем в 460 раз превышающую окисление свободного изониозидов. Полученный эффект позволяет комплексному соединению проявлять бактериостатические свойства в отношении некоторых изониозидрезистентных штаммов МБТ [22, 23].

В 1995 году группой отечественных ученых был разработан противотуберкулезный препарат изоникотиноилгидразин железа сульфат (феназид), представляющий собой хелатный комплекс изониозидов и двухвалентного железа. Он обеспечивает большую безопасность химиотерапии туберкулеза, поскольку заблокированный железом хелатный узел молекулы гидразина изоникотиновой кислоты (ГИНК) теряет способность к взаимодействию с активными центрами металлодержащих ферментов, а включение первичной аминогруппы гидразина в хелатный цикл комплекса препятствует взаимодействию с N-ацетилтрансферазой. Метаболизм комплексного соединения ГИНК и сульфата железа, в отличие от изониозидов, идет по пути окисления, а не ацетилирования, и токсические метаболиты не

образуются. В связи с этим феназид является малотоксичным препаратом, при применении которого не требуется коррекции разовых и курсовых доз препарата в зависимости от скорости его ацетилирования. Не оказывает влияния на ЦНС, не обладает иммунотоксическим и аллергизирующим действием. Кроме того, комплексный препарат, включающий железо, обладает профилактическим и лечебным действием в случае железодефицита [24, 25, 26, 27].

Активным веществом феназида является изониазид. Микробиологические исследования *in vitro* показали сопоставимую эффективность феназида и изониазида. Комплексные исследования препарата включали: исследование сравнительной эффективности феназида и изониазида; определение биодоступности феназида у пациентов с туберкулезом; изучение клинической эффективности, переносимости феназида и влияние на обмен железа в организме пациента, риск развития гемосидероза [24].

Исследование биодоступности феназида было проведено на базе Волгоградской медицинской академии. В исследование вошли 2 группы пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. Расчет биодоступности сопоставляемых препаратов показал, что одинаковая клиническая эффективность феназида и изониазида при меньшей суточной дозе феназида объясняется его более высокой биодоступностью (биодоступность последнего составила 220% относительно изониазида) [24].

Влияние феназида как железосодержащего препарата на показатели красной крови изучены на базе Новгородского областного противотуберкулезного диспансера. В исследование вошло 2 группы пациентов: 36 человек в качестве одного из основных противотуберкулезных препаратов получали феназид в суточной дозе 500 мг, 40 человек — изониазид в суточной дозе 600 мг. У половины пациентов первой группы до начала терапии были выявлены отклонения в показателях красной крови, которые за время лечения феназидом (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, цветовой показатель) достигли нормальных значений. В группе пациентов, получавших изониазид, подобная тенденция не наблюдалась [24].

В исследованиях Мишиной А.В., Мишина В.Ю., Митрушкина В.И. и др., 2012–2016 изучена сравнительная эффективность режима химиотерапии с включением в комбинацию феназида и стандартного

режима химиотерапии в сочетании с АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в интенсивную фазу. В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным туберкулезом легких наибольшей эффективностью обладает режим химиотерапии с включением феназида. Среди пациентов, получавших феназид в комбинациях с другими препаратами, показатели прекращения бактериовыделения и закрытия каверн составили 70% и 40% соответственно. Среди пациентов, получавших стандартный режим химиотерапии без феназида, показатели прекращения бактериовыделения и закрытия каверн составили 20% и 7,5% соответственно [28, 29, 30].

Сравнительная эффективность и безопасность применения феназида и изониазида в комплексной терапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ продемонстрирована в исследовании Павловой М.В., Чернохаевой И.В., Старшиновой А.А. и др. Эффективность лечения пациентов с туберкулезом легких, получавших схемы химиотерапии с феназидом, составила 81,4%, что сопоставимо с эффективностью схем, включающих изониазид (85,7%) [31].

Имеются данные включения феназида в схемы лечения беременных женщин и родильниц с туберкулезом, что связано с отсутствием неустраняемых побочных реакций и лучшей переносимостью феназида по сравнению с изониазидом [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина туберкулеза сопровождается множеством синдромов, среди которых — анемический синдром. Анемия при туберкулезе может развиваться в виде анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии или быть гематотоксическим осложнением противотуберкулезной химиотерапии, что встречается достаточно редко и ассоциируется в первую очередь с приемом изониазида.

В настоящее время в схемах лечения туберкулеза вместо изониазида возможно назначение изоникотиноилгидразина железа сульфата (феназида), обладающего меньшей токсичностью и способностью коррекции железодефицитных состояний. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ivanova D.A. Hematological complications of antituberculous chemotherapy. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya*. 2014;4:56–65. (In Russ.). [Иванова Д.А. Гематологические осложнения противотуберкулезной химиотерапии. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2014;4:56–65].
2. Akdag D, Knudsen AD, Thudium RF, et al. Increased Risk of Anemia, Neutropenia, and Thrombocytopenia in People With Human Immunodeficiency Virus and Well-Controlled Viral Replication. *J Infect Dis*. 2019;220(11):1834–1842. doi: 10.1093
3. Obukhova LM, Aliev AV, Evdokimov II, et al. Macro- and microelements of blood plasma in pulmonary tuberculosis. *Nauka molodyh — Eruditio Juvenium*. 2017;5(3):370–381. (In Russ.). [Обухова Л.М., Алиев А.В., Евдокимов И.И. и др. Макро- и микроэлементы плазмы крови при туберкулезе легких. *Наука молодых — Eruditio Juvenium*. 2017;5(3):370–381]. doi.org/10.23888/hmj20173370-381
4. Borodulina EA, Skoptsova NV, Borodulin BE, et al. Difficulties in the diagnosis of tuberculosis. *Vrach*. 2018;29(2):30–32. (In Russ.). [Бородулина Е.А., Скопцова Н.В., Бородулин Б.Е. и др. Сложности диагностики туберкулеза. *Врач*. 2018;29(2):30–32]. doi.org/10.29296/25877305-2018-02-07
5. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science*. 2012;338:768–772.
6. Javaheri-Kermani M, Farazmandfar T, Ajami A, Yazdani Y. Impact of hepcidin antimicrobial peptide on iron overload in tuberculosis patients. *J Infect Dis*. 2014;46(10):693–6. doi: 10.3109/00365548.2014.929736
7. Demikhov VG, Inyakova NV, Kravtsova NB, et al. The use of recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in

- pulmonary tuberculosis (pilot study). *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2011;88(11):26–30. (In Russ.). [Демихов В.Г., Инякова Н.В., Кравцова Н.Б. Использование рекомбинантного эритропоэтина для лечения анемии при туберкулезе легких (пилотное исследование). *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(11):26–30].
8. Fang Z, Sampson SL, Warren RM, Geyvan-Pittius NC. Iron acquisition strategies in mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95:123–130. doi: 10.1016
 9. Olakanmi O, Schlesinger LS, Ahmed A, Britigan BE. The nature of extracellular iron influences iron acquisition by Mycobacterium tuberculosis residing within human macrophages. *Infect Immun*. 2004;72(4):2022–28.
 10. Blindar VN, Zubrikhina GN, Matveeva II. Anemic syndrome and the main metabolites of ferrokinetics (ferritin, soluble transferrin receptor, prohepcidin, hepcidin-25 and endogenous erythropoietin). *Meditsinskij alfavit*. 2015;2(8):16–19. (In Russ.). [Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин). *Медицинский алфавит*. 2015;2(8):16–19].
 11. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004;84(1–2): 110–30.
 12. Zenkov NK, Chechushkov AV, Kozhin PM, et al. Macrophage and mycobacteria: war without a beginning and an end. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 2015;135(6):554–574. (In Russ.). [Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М. и др. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца. *Успехи современной биологии*. 2015;135(6):554–574]. doi: 10.1134/s2079086416040095
 13. Oskin DN, Varnavsky AN. The nature of the effect of tuberculosis and hepatitis on some hematological parameters. *Zemskij vrach*. 2017;1:31–33. (In Russ.). [Оськин Д.Н., Варнавский А.Н. Характер влияния туберкулеза и гепатита на некоторые гематологические показатели. *Земский врач*. 2017;1:31–33].
 14. Vdoushkina ES, Borodulina EA, Kalinkin AV, Rogozhkin PV. Tuberculosis in HIV-infected patients in a region with high HIV prevalence. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2018;96(12): 64–65. (In Russ.). [Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинин А.В., Рогожкин П.В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(12):64–65]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65
 15. Inyakova NV, Demikhov VG, Morshchakova EF, et al. The state of iron metabolism and immune status in children with tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2005;4(2):82–85. (In Russ.). [Инякова Н.В., Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф. и др. Состояние обмена железа и иммунный статус у детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2005;4(2):82–85].
 16. Inyakova NV, Demikhov VG, Efimov EA, et al. The state of erythropoiesis in case of anemia in children with tuberculosis infection. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2012;11(1):5–8. (In Russ.). [Инякова Н.В., Демихов В.Г., Ефимов Е.А. и др. Состояние эритропоэза при анемиях у детей с туберкулезной инфекцией. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2012;11(1):5–8].
 17. Rao S, Murali N, Permi VD, Shetty AK. Sideroblastic Anemia Associated With Isoniazid Prophylaxis in a Person Living With HIV. *Am J Ther*. 2019(9):93–97. doi: 10.1097
 18. Piso RJ, Kriz K, Desax MC. Severe isoniazid related sideroblastic anemia. *Hematol Rep*. 2011;3(1):3–4. doi: 10.4081/hr.2011
 19. Holla SK, Achappa B, Manibettu-Raguram P, Yerramsetti S. Isoniazid-induced pure red cell aplasia. *BMJ Case Rep*. 2018;(7):22–24. doi: 10.1136/bcr-2018-226134
 20. Spiegelman D, Hertzmark E, Aboud S, et al. Anemia at the initiation of tuberculosis therapy is associated with delayed sputum conversion among pulmonary tuberculosis patients in Dar-es-Salaam, Tanzania. *PLoS One*. 2014;9(3):91–92. doi: 10.1371
 21. Gritsenko NS, Dolgikh VT. Functional and metabolic disorders with prolonged intake of isoniazid. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2010;1(28):63–66. (In Russ.). [Гриценко Н.С., Долгих В.Т. Функционально-метаболические нарушения при длительном приеме изониазида. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2010;1(28):63–66].
 22. Sousa EH, de Mesquita Vieira FG, Butler JS, et al. [Fe(CN)5(isoniazid)] (3-): an iron isoniazid complex with redox behavior implicated in tuberculosis therapy. *J Inorg Biochem*. 2014;140:236–44. doi: 10.1016
 23. Laborde J, Deraeve C, de Mesquita Vieira FG, et al. Synthesis and mechanistic investigation of iron (II) complexes of isoniazid and derivatives as a redox-mediated activation strategy for anti-tuberculosis therapy. *J Inorg Biochem*. 2018;179:71–81. doi: 10.1016
 24. Karpov AV, Moroz AM, Spasov AA, et al. Integrated research in the study of the effectiveness of phenazide. *Problemy tuberkuleza*. 2001;78(8):29–31. (In Russ.). [Карпов А.В., Мороз А.М., Спасов А.А. и др. Комплексные научные исследования в изучении эффективности феназида. *Проблемы туберкулеза*. 2001;78(8):29–31].
 25. Zhemkov VF, Ivanovsky VB. Clinical and pharmacoeconomic rationale for the use of phenazide in the complex treatment of patients with tuberculosis with drug resistance of mycobacteria. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2011;88(4):141–142. (In Russ.). [Жемков В.Ф., Ивановский В.Б. Клиническое и фармакоэкономическое обоснование использования феназида в комплексном лечении больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(4):141–142].
 26. Shovkun LA, Kampos ED, Volodko NA. The clinical effectiveness of phenazide in the treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya*. 2015;2:89–90. (In Russ.). [Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Володько Н.А. Клиническая эффективность применения феназида в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2015;2:89–90].
 27. Shovkun LA, Romantseva NE, Kampos ED, et al. The effectiveness of phenazide in the complex treatment of newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya*. 2014;1–2:107–108. (In Russ.). [Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Кампос Е.Д. и др. Эффективность применения феназида в комплексной терапии впервые выявленных больных туберкулезом легких. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2014;1–2:107–108].
 28. Mishina AV, Mishin VYu, Mitrushkina VI, et al. Individual and standard chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed tuberculosis combined with HIV infection from the perspective of evidence-based medicine in the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2013;4:61–67. (In Russ.). [Мишина А.В., Мишин В.Ю., Митрушкина В.И. и др. Индивидуальный и стандартный режимы химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с позиций доказательной медицины в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2013;4:61–67].
 29. Mishina AV, Chernova IP, Mitrushkina VI, Mishin VYu. Effectiveness of different chemotherapy regimens in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis combined with HIV infection. *Prakticheskaya medicina*. 2012;1(56):70–73. (In Russ.). [Мишина А.В., Чернова И.П., Митрушкина В.И., Мишин В.Ю. Эффективность различных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Практическая медицина*. 2012;1(56):70–73]. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-4-61-67
 30. Mishin VYu, Mishina AV, Levchenko MV, et al. Socio-age status, clinical picture, treatment effectiveness and clinical observation of patients with tuberculosis combined with HIV infection. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016;4:15–23. (In Russ.). [Мишин В.Ю., Мишина А.В., Левченко М.В. и др. Социально-возрастной статус, клиническая картина, эффективность лечения и диспансерное наблюдение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Практическая пульмонология*. 2016;4:15–23].
 31. Pavlova MV, Chernokhaeva IV, Starshinova AA, et al. The effectiveness of therapy for pulmonary tuberculosis with preserved drug sensitivity of mycobacteria. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2016;94(8):23–29. (In Russ.). [Павлова М.В., Чернохаева И.В., Старшинова А.А. и др. Эффективность терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(8):23–29. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-8-23-29
 32. Chernousova LN, Makarov OV, Stakhanov VA, et al. The experience of using phenazide in puerperas with respiratory tuberculosis or post-tuberculous changes in the lungs. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih*. 2004;2:45–48. (In Russ.). [Черноусова Л.Н., Макаров О.В., Стаханов В.А. и др. Опыт применения феназида у родильниц с туберкулезом органов дыхания или посттуберкулезными изменениями в легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004;2:45–48].

УДК 616.36-004-076:611-013.385

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-197-203

Использование клеточных технологий в лечении цирроза печени (оценка эффективности и способ визуализации введенных аутологичных мезенхимальных стволовых клеток)

И.Е. Коткас¹, Н.И. Енукашвили^{1, 2}, Ш.М. Асадулаев¹, А.В. Чубарь²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии Российской академии наук» (Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация

В клиническом наблюдении представляется оценка эффективности использования аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в лечении цирроза печени алиментарной этиологии. Для определения локализации вводимых клеточных структур предварительно проводилось мечение стволовых клеток наночастицами оксида железа (II, III). Клеточные структуры, отмеченные наночастицами оксида железа, были визуализированы в организме человека при помощи МРТ. Через 6 месяцев после проведения клеточной терапии у пациента были оценены показатели клинического и биохимического анализов крови, данные MEGX-теста, показатели эластографии и теста субъективной оценки самочувствия. После проведения клеточной терапии отмечалось улучшение показателей всех вышеперечисленных методов исследования. Также через 6 и 12 месяцев после лечения была выполнена биопсия печени из области, где были визуализированы введенные ранее стволовые клетки. При гистологическом исследовании биоптатов печени, полученных из области трансплантации МСК, наибольшее количество меченых клеток наблюдали в микроузлах печени, а также на границах микроузлов и фиброзных септ. Часть биоптата, полученного через 12 месяцев после трансплантации, использовали для получения первичных культур. До первого посева культур в них выявляли колонии клеток как фибробластоподобной морфологии, так и эпителиальной. Оба типа колоний содержали частицы. Проведение клеточной терапии пациенту с циррозом печени алиментарной этиологии способствовало улучшению показателей лабораторных и инструментальных методов исследования.

Процедура была перенесена пациентом удовлетворительно, каких-либо осложнений выявлено не было.

Ключевые слова: клеточные технологии, лечение цирроза печени, визуализация стволовых клеток в организме человека.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Коткас И.Е., Енукашвили Н.И., Асадулаев Ш.М., Чубарь А.В. Использование клеточных технологий в лечении цирроза печени (оценка эффективности и способ визуализации введенных аутологичных мезенхимальных стволовых клеток). Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):197-203

doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-197-203

МСК – мезенхимальная стромальная клетка;

МРТ – магнитно-резонансная томография.

Сведения об авторах

Коткас И.Е. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова, зав. хирургическим отделением клиники им. Э.Э. Эйхвальда.

ORCID: 0000-0003-4605-9887

Енукашвили Н.И. – к.б.н., старший научный сотрудник.

ORCID: 0000-0002-5971-7917

Асадулаев Ш.М. – к.м.н., врач-хирург рентгеноэндоскопического кабинета.

ORCID: 0000-0002-1915-1250

Чубарь А.В. – м.н.с. лаб. некодирующей ДНК. ORCID: 0000-0002-4160-1385

Автор для переписки

Коткас Инна Евгеньевна

Адрес: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ул. Кирочная, 41, г. Санкт-Петербург, Россия, 191015.

E-mail: inna.kotkas@yandex.ru

Тел.: +7 (921) 948 29 94.

Рукопись получена: 30.06.2020

Рецензия получена: 02.08.2020

Решение о публикации принято: 24.08.2020

Autologous mesenchymal stem cells in treatment of liver cirrhosis: evaluation of effectiveness and visualization method

Inna E. Kotkas¹, Natella I. Enukashvili^{1, 2}, Shamil M. Asadulayev¹, Anna V. Chubar²¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)²Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Abstract

Through clinical observation, we present an assessment of the autologous mesenchymal stem cells effectiveness in treatment of liver cirrhosis of alimentary etiology. In order to determine the localization of the implanted cell structures, the stem cells were previously labeled with iron (II, III) oxide nanoparticles (IONPs). Further MRI visualization helped to detect the cell structures stained with iron oxide nanoparticles in the human body. In 6 months after the cell therapy, the patient underwent clinical and biochemical blood

tests, MEGX test, elastography and subjective health assessment test. The tests data analysis revealed the improvement of the values of all examined parameters after the cell treatment. Also in 6 and 12 months after the treatment, a liver biopsy was performed from the area where the implanted stem cells were visualized. In histological examination of liver biopsates obtained from the area of MSC transplantation, the largest number of stained cells was observed in liver micronodes, as well as at the boundaries of micronodes and fibrous septa. A portion of the

bioptate obtained in 12 months after transplantation was used to produce primary cell cultures. Before the first re-seeding of the cultures, cell colonies of both fibroblast-like morphology and epithelial were detected in them. Both types of colonies contained the particles.

Conducting the cell therapy to a patient with liver cirrhosis of alimentary etiology contributed to improving the laboratory and instrumental examinations indicators. The patient had come through the treatment procedure satisfactorily, no complications were registered.

Keywords: cell technologies, treatment of liver cirrhosis, visualization of stem cells in the human body.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kotkas I.E., Enukashvili N.I., Asadulaev Sh.M., Chubar A.V. **Autologous mesenchymal stem cells in treatment of liver cirrhosis: evaluation of effectiveness and visualization method.** *Science & Innovations in Medicine.* 2020;5(3):197-203 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-197-203

Information about authors

Inna E. Kotkas – PhD, Associate Professor, Department of Faculty surgery named after I.I. Grekov, Head of the Department of surgery in the E.E. Eichwald clinic. ORCID: 0000-0003-4605-9887

Natella I. Enukashvili – PhD, Biology, senior researcher. ORCID: 0000-0002-5971-7917

Shamil M. Asadulaev – PhD, surgeon of the x-ray endovascular office. ORCID: 0000-0002-1915-1250

Anna V. Chubar – junior research associate of the Laboratory of non-coding DNA. ORCID: 0000-0002-4160-1385

Corresponding Author

Inna E. Kotkas

Address: I.I. Mechnikov NWSMU, 41 Kirochnaya st., Saint Petersburg, Russia, 191015.

E-mail: inna.kotkas@yandex.ru

Phone: +7 (921) 948 29 94.

Received: 30.06.2020

Revision Received: 02.08.2020

Accepted: 24.08.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

Повреждение печеночной ткани в результате воздействия различных агентов (алкоголь, вирусы, лекарственные препараты и т.д.) стимулирует процесс образования соединительной ткани в печени и приводит к формированию фиброза и/или цирроза печени [1]. Заболеваемость циррозом печени растет ежегодно и в экономически развитых странах составляет от 20 до 40 человек на 100 тысяч населения. Цирроз печени занимает девятое место среди причин летальных исходов, при этом чаще данный диагноз ставится мужчинам (соотношение мужчин и женщин 3:1). По данным различных источников, цирроз печени алкогольной этиологии составляет от 40% до 80% от всех циррозов печени. На долю циррозов печени, развившихся на фоне вирусных гепатитов, приходится от 30% до 40%. Также существует категория больных (10–35%), у которых этиология цирроза печени так и остается неизвестной [2].

Основная терапия при циррозе печени связана с устранением причины возникновения цирроза печени, а также с влиянием на имеющиеся симптомы у пациентов [3]. Однако известно, что имеющаяся на данный момент терапия не дает значимо эффективного результата, а выполнение ортотопической пересадки печени все еще является достаточно сложной и дорогостоящей операцией. В связи с этим возникает потребность в поисках альтернативных методов лечения, одним из которых является использование клеточных технологий в лечении цирроза печени.

На сегодняшний день существует большое количество научных сообщений о применении стволовых клеток в лечении различных заболеваний, в том числе и при диффузных заболеваниях печени. Однако четкое представление о распределении вводимых клеточных структур в большинстве случаев существует лишь на уровне экспериментальных моделей. При этом ни у кого не возникает сомнений в том, насколько важно не только оценивать эффективность клеточной терапии, но и понимать, как происходит распределение введенных стволовых клеток в организме пациента.

В данной статье мы демонстрируем собственное клиническое наблюдение, в котором описывается эффективность применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в терапии цирроза печени, а также представляем возможность визуализации вводимых

клеточных структур с последующим цитологическим подтверждением.

■ ЦЕЛЬ

Оценить эффективность использования клеточных технологий в лечении цирроза печени, визуализировать вводимые стволовые клетки в организме человека.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Получение первичных культур мезенхимальных стромальных клеток (МСК) жировой ткани

Все клинические процедуры и забор биологического материала осуществлялись в соответствии с этическими стандартами локального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Первичные культуры мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани выделяли методом ферментации из фрагментов жировой ткани, полученных хирургическим путем. Забор ткани осуществлялся при наличии информированного согласия пациента. Фрагмент ткани механически измельчали, промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) и затем инкубировали в 0,1% раствором коллагеназы I и IV типов (Sigma, США) в течение 30 минут при 37°C (Thermofisher, USA). Полученную клеточную смесь затем центрифугировали (400g, 10 минут) и ресуспендировали клетки стромально-васкулярной фракции в культуральной среде DMEM (1 г/л глюкозы) (Thermofisher, USA) с добавлением 20% заменителя сыворотки HyClone (США), антибиотика пенициллина и антимикотика стрептомицина (оба – Gibco, США). Клетки высевали в культуральные флаконы (TPP, Швейцария) в количестве $1 - 4 \cdot 10^5$ кл/см² и культивировали при 37°C, 5% CO₂ и 80% влажности в условиях гипоксии (7% O₂). Смену среды производили каждые 3 суток.

Проточная цитометрия

Анализ экспрессии поверхностных антигенов проводили с использованием следующих моноклональных антител: CD44-FITC/CD73-PE/CD9-PC5/CD105-PC7 и CD34-FITC/CD117-PE/CD14-PC5/CD45-PC7 (все Beckman Coulter, США). Анализ проводили с помощью проточного цитометра Navios (Beckman Coulter, США), используя полупроводниковые диодные лазеры с длиной

волны 488 и 638 нм, в соответствии с инструкциями производителя. Для определения жизнеспособности клетки окрашивали раствором 7AAD, не проникающего внутрь живых клеток, и подсчитывали процентное содержание неокрашенных клеток. Гейтирование графиков флуоресценции осуществляли по популяции живых клеток, не окрашенных раствором 7AAD, выделяя их по параметрам прямого и бокового светорассеяния.

Мечение клеток. Магнитная сепарация.

Измерение скорости пролиферации

В работе использовались непокрытые наночастицы оксида железа (IONP, iron oxide nanoparticles), соответствующие ТУ 1791-003-36280340-2008 («Передовые порошковые технологии», Россия) и представляющие собой смесь частиц с суперпарамагнитными (SPION, superparamagnetic iron oxide nanoparticles) и ферромагнитными свойствами. В предыдущем исследовании мы показали, что размер данных частиц 14–130 нм, однако в клетках они часто образуют агрегаты размером до 2 мкм. Подготовка IONP производилась согласно описанному ранее протоколу [1]. Мечение клеток осуществляли с помощью предварительно обработанных ультразвуком частиц, которые добавляли в культуральную среду в концентрации 300 мкг/мл и инкубировали в течение 8 часов. Далее среду удаляли, снимали клетки с подложки, а меченые клетки отделяли методом магнитной сепарации с помощью магнитного миништатива (Силекс, Россия) и вносили в лунки 6-луночных планшетов в количестве 104 клеток на лунку. Кривую роста строили по стандартной методике, подсчитывая клетки в камере Горяева на 1, 2, 3 и 5 день после посева.

Способ введения клеточных структур и их визуализации

Клетки метили, как описано выше, при концентрации частиц 300 мкг/мл. Для первичной оценки 5x10⁶ клеток ресуспендировали в 5 мл физиологического раствора и помещали в шприцы объемом 5 мл. Имеющиеся клеточные структуры были введены в артериальное русло печени путем эндоваскулярной хирургии. Через сутки после введения клеток пациенту была выполнена МРТ органов брюшной полости и грудной клетки. Сканирование проводили на магнитно-резонансных томографах Siemens Espree и PHILIPS Ingenia с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

Локализация IONP в биоптатах печени после проведения терапии

Биоптаты ткани печени получали через 6 и 12 месяцев после проведения клеточной терапии. Биопсия была выполнена при помощи лапароскопии. Биопсии подвергались участки, в которых были визуализированы введенные клеточные структуры при помощи МРТ.

Для иммуногистохимического окрашивания биоптаты, полученные через 6 месяцев, заливали в парафиновые блоки и приготавливали срезы по стандартным протоколам клинично-лабораторной диагностики. Часть срезов дополнительно окрашивали с помощью качественной реакции на ионы железа (см. ниже). Локализацию ионов железа и классификацию клеток осуществляли при исследовании клеток с помощью микроскопа Zeiss Paskal.

Биоптаты, полученные через год тем же образом, использовали для получения первичных культур МСК и оценки содержания в них ионов Fe³⁺. Биоптаты ферментировали в 0,1% растворе коллагеназы I и IV типов (Sigma, США) в течение 50 минут при 37°C. Полученную клеточную смесь затем центрифугировали (400 g, 10 минут) и ресуспендировали в культуральной среде DMEM (1г/л глюкозы) (ThermoFisher, USA) с добавлением 20% заменителя сыворотки HyClone (США), антибиотика пенициллина и антимикотика стрептомицина (оба – Gibco, США). Клетки высевали в культуральные флаконы (TPP, Швейцария) в количестве 1 – 4 • 10⁵ кл/см² и культивировали при 37°C, 5% CO₂ и 80% влажности в условиях гипоксии (7% O₂) в течение 24 часов. Далее клетки окрашивали реагентами для выявления ионов железа (III).

Верификация интернализации IONP с помощью гексацианоферрата калия K₄[Fe(CN)₆]

Для выявления в клетках ионов железа (III) образцы клеточных культур и гистологические срезы обрабатывали гексацианоферратом калия K₄[Fe(CN)₆] по стандартной методике [4]. Клетки отмывали от среды, фиксировали 4% параформальдегидом в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем вновь промывали в ФСБ и окрашивали смесью (1:1) 10% гексацианоферрата калия K₄[Fe(CN)₆] и 20% HCl 40 минут.

При наличии в препарате клеток Fe³⁺ происходит образование комплексного соединения – берлинской лазури, KFe[Fe(CN)₆], соединения насыщенного синего цвета. После окрашивания препараты отмывали дистиллированной водой и анализировали с помощью инвертированного микроскопа EVOS (ThermoFisher, США). При исследовании гистологических срезов биоптата печени окраске предшествовала депарафинизация с помощью ксилола. После окраски и отмывки стекла окрашивали красителем 0.1% Nuclear Fast Red (Sigma-Merck-Millipore) в течение 1 минуты, ополаскивали водой и заключали в заключочную среду HistoMount (Thermo Fisher).

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Перед началом лечения и через 6 месяцев после проведения терапии пациенту были выполнены контрольные клинический и биохимический анализы крови, эластография и MEGX тест. Для субъективной оценки состояния пациента выполнялся тест субъективной комфортности (А.Б. Леонова).

Все описанные исследования проводились в СЗГМУ им. И.И. Мечникова на основании положения о работе НИЛ клеточных технологий и договора с ООО «Покровский банк стволовых клеток» и протокола №4 этического комитета от 27.05.20 г.

Статистическая обработка данных

Для каждого образца эксперимент повторяли не менее трех раз. Для оценки значимости различий (p < 0,05) при анализе пролиферативной активности использовали множественный t-test. Анализ полученных данных и построение графиков проводили в программе GraphPad Prism 7. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.



Рисунок 1. Целиография и мезентерикография пациента А. Стрелкой обозначена правая печеночная артерия, в которую вводились аутологичные мезенхимальные стволовые клетки.
Figure 1. Coeliography and mesentericography data of patient A. The arrow indicates the right hepatic artery where autologous mesenchymal stem cells were implanted.



Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости на 1 сутки после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в артериальное русло печени. Стрелкой указаны области печени, в которых визуализируются маркированные стволовые клетки.
Figure 2. Magnetic resonance imaging of abdominal organs on 1 day after the insertion of autologous mesenchymal stem cells into the arterial bed of the liver. The arrow indicates the areas of the liver where the marked stem cells are visualized.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент А., 55 лет, госпитализирован в хирургическое отделение клиники университета с диагнозом цирроз печени алиментарной этиологии класс А по Чайлд-Пью. Осложнениями основного заболевания у пациента явились: портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода 1 ст., спленомегалия и гиперспленизм.

Для лечения данного пациента использовались клеточные технологии в виде введения в артериальное русло печени аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в количестве 25×10^6 . Пациенту в условиях стационара было выполнено введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в артериальное русло печени (**рисунок 1**).

	До начала терапии	Через 6 месяцев после проведения терапии
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	90,6	129,8
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$)	3,5	4,8
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	3,3	6,9
Билирубин (мкмоль/л)	23,2	18,6
Альбумин (г/л)	32,4	49,5
АЛТ (Е/л)	65,2	20,7
АСТ (Е/л)	54,2	24,2
ЩФ (Е/л)	239,3	98,5
ГГТП (Е/л)	123,8	35,7
Тест субъективной оценки	сниженный уровень субъективного комфорта, пониженное самочувствие	высокий уровень субъективного комфорта, хорошее самочувствие
MEGX	значительное снижение функции печени	функция печени в нормальных пределах
Эластография	F4	F4–3

Таблица 1. Показатели лабораторных и инструментальных исследований до начала терапии и через 6 месяцев после проведения лечения
Table 1. Indicators of laboratory and instrumental examinations before the start of therapy and 6 months after the treatment

Перед введением культура аутологичных мезенхимальных стволовых клеток была обработана наночастицами оксида железа. Для введения использовали полученные методом магнитной сепарации клетки, содержащие наночастицы, что в последующем дало возможность визуализировать введенные стволовые клетки в организме пациента при выполнении магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости (**рисунок 2**). Через сутки после проведения клеточной терапии пациенту была выполнена МРТ органов брюшной полости и грудной клетки.

На представленном снимке МРТ органов брюшной полости введенные стволовые клетки визуализируются в правой доле печени. При этом в каких-либо других органах брюшной полости, а также в грудной клетке клеточные структуры не выявлены.

Все выполненные процедуры пациент перенес удовлетворительно, каких-либо осложнений отмечено не было. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан на амбулаторное наблюдение. Одним из условий участия пациента в лечении с использованием клеточных технологий был полный отказ от употребления алкоголя как до, так и после проведения терапии. Также в течение 6 месяцев после применения клеточных технологий пациент не использовал каких-либо гепатотропных препаратов. Через 6 месяцев после проведения лечения пациенту выполнялись контрольные исследования. Данные проведенных исследований до начала лечения и через 6 месяцев после проведения терапии ($p < 0,05$) представлены в **таблице 1**.

Как видно из представленных в **таблице 1** данных, у пациента отмечается достаточно значимая положительная динамика — как в

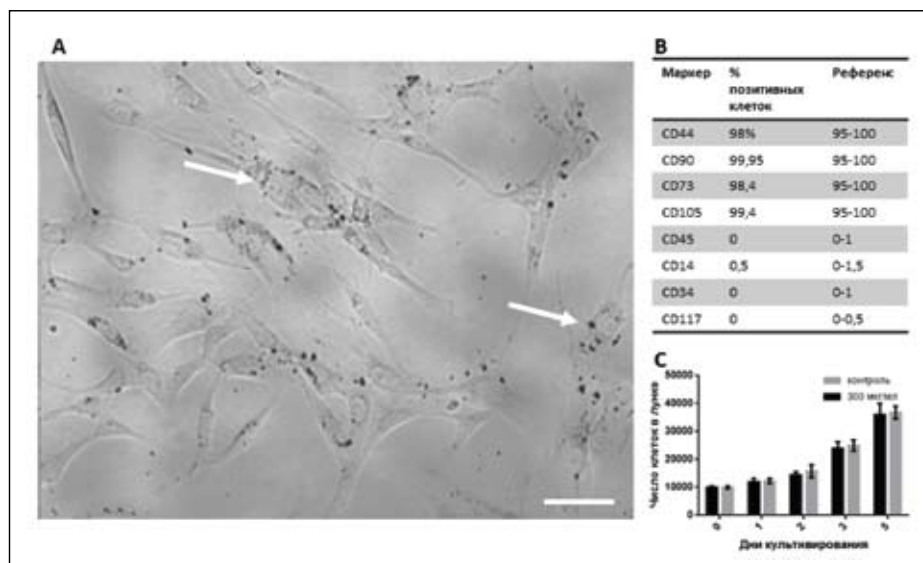


Рисунок 3. Анализ морфофункциональных свойств клеток, содержащих IONP. (А) Общий вид культуры МСК после обработки IONP, 300 мкг/мл. Масштабный отрезок – 50 мкм. Стрелками отмечены некоторые из IONPs. (В) Результат иммунофенотипирования культур МСК после обработки IONP. (С) Диаграмма пролиферативной активности МСК, необработанных IONP (контроль) и обработанных IONP, 300 мкг/мл. Представлены результаты подсчета числа клеток в лунке (ось Y) в зависимости от дня культивирования (ось X). Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего.

Figure 3. Analysis of morphofunctional properties of cells containing IONP. (A) General view of MSC culture after IONP labeling, 300 mcg / ml. The scale segment is 50 microns. Arrows mark some of the IONPs. (B) The result of immunophenotyping of MSC cultures after IONP labeling. (C) The diagram of proliferative activity of MSC, unmarked with IONP (control) and marked with IONP, 300 mcg/ml. The results of counting the number of cells in the well (Y-axis) depending on the day of cultivation (X-axis) are presented. The data is presented as an average and an error of the average.

улучшении функции печени, так и в улучшении оценки субъективного состояния самочувствия. По данным эластографии печени, отмечалось лишь незначительное улучшение состояния паренхимы печени с сохранением проявлений цирроза печени. Через 6 месяцев после проведения терапии пациенту была выполнена биопсия печени из области печеночной ткани, в которой были визуализированы введенные клеточные структуры.

Оценка иммунофенотипа и жизнеспособности меченых МСК

После инкубации с IONP и последующей магнитной сепарацией в более чем 90% клеток культур были выявлены наночастицы при анализе методами световой микроскопии (**рисунок 3А**). Световая микроскопия позволяет выявить агрегаты частиц размером более 0,5 мкм. Способность частиц агрегировать в клетках была продемонстрирована нами ранее. Мы не исключаем, что остальные клетки также содержали IONP малых размеров, недостаточных для визуализации при световой микроскопии.

Согласно принятому определению мезенхимальных стволовых клеток, которое было предложено Международным обществом клеточной терапии, на мембране этого типа клеток выявляется определенный набор поверхностных лигандов [5], которые можно выявить с помощью проточной цитометрии после обработки клеток соответствующими антителами. Используемые в работе антитела указаны в разделе

«Материалы и методы». При исследовании характера экспрессии поверхностных антигенов у мезенхимальных стволовых клеток после добавления IONP, 300 мкг/мл (**рисунок 3В**) достоверные различия в сравнении с референтными значениями не выявлялись.

По своей пролиферативной активности клетки с IONP соответствовали контрольным, не содержащим наночастиц (**рисунок 3С**).

Таким образом, включение наночастиц оксида железа не оказывало влияния на базовые характеристики мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани.

Локализация наночастиц до (в культурах МСК жировой ткани) и после (в гистологических срезах биоптата печени и культурах МСК биоптата) трансплантации

Для подтверждения того, что наблюдаемые включения являются именно наночастицами оксида железа (III), использовали окрашивание гексацианоферратом железа.

Одним из преимуществ данного метода является возможность визуализировать присутствие в клетке IONP с размером менее 0,5 мкм. Частицы такого размера недоступны для наблюдения в световой микроскоп. Однако содержащие их клетки окрашиваются в яркий синий цвет.

Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани в норме не содержат значимого количества Fe^{3+} и не окрашиваются данным реагентом. Обработанные IONP клетки содержали значительное количество интернализированных частиц оксида железа (III), окрашиваемых гексацианоферратом железа в синий цвет (**рисунок 4А**). При этом окраска наблюдалась только в цитоплазме, но не в ядре.

В гистологических препаратах биоптатов печени, полученных из области трансплантации меченых МСК, наибольшее количество окрашенных клеток наблюдали в микроузлах печени, а также на границах микроузлов и фиброзных септ (**рисунок 4В**). В нормальных тканях печени железо (III) или отсутствует, или выявляется в небольших количествах. Содержание в гепатоцитах повышается при накоплении гемосидерина и развитии гемосидероза печени, что характерно для пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии. Однако у данных пациентов гемосидероз диагностирован не был. Наличие окраски в гепатоцитах микроузлов позволяет предположить, что по крайней мере часть трансплантированных клеток, возможно, дифференцируется в гепатоцитарном направлении. Мезенхимальные стволовые

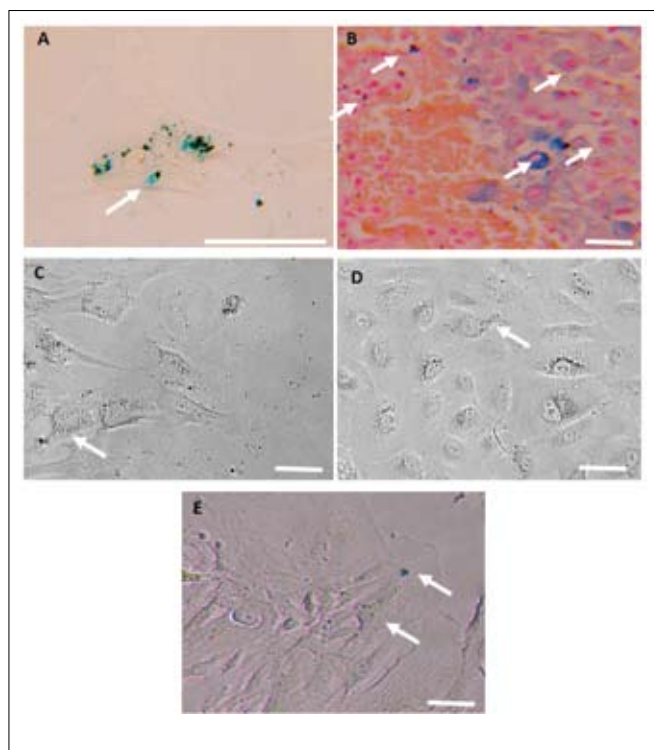


Рисунок 4. Исследование локализации IONP в клетках методом микроскопии препаратов, окрашенных гексацианоферратом железа (A, B, E) и неокрашенных (C, D): (A) в МСК после обработки IONP, 300 мкг/мл перед трансплантацией; (B) в клетках гистологического препарата печени, полученного через 6 месяцев после трансплантации; (C–D) в первичных культурах клеток биоптата до первого пересева (C – фибробластоподобная колония, D – эпителиоподобная колония) и после 2 пересевов (E). Масштабный отрезок – 50 мкм. Стрелками отмечены некоторые из IONP.

Figure 4. Investigation of IONP localization in cells by microscopy of preparations stained with iron hexacyanoferrate (A, B, E) and unstained (C, D): (A) in MSC after IONP labeling, 300 mcg/ml before transplantation; (B) in cells of histological preparation of liver bioplate obtained 6 months after transplantation; (C–D) in primary cultures of bioplate's cells before the first re-seeding (C – fibroblast-like colony, D – epithelial-like colony) and after the second re-seeding (E). The scale segment is 50 microns. Arrows mark some of the IONPs.

клетки различного происхождения способны к такой трансдифференцировке, особенно при помещении их в условия, благоприятные для роста гепатоцитов или при локализации их в тканях печени [6, 7, 8]. Однако нельзя исключать и другие возможные причины попадания Fe^{3+} в гепатоциты.

Часть биоптата, полученного через 12 месяцев после трансплантации, использовали для получения первичных культур (рисунок 4C, E). До первого пересева культур в них выявляли колонии клеток как фибробластоподобной, так и эпителиальной морфологии. Оба типа колоний содержали частицы (рисунок 4C, D). Из-за малого количества материала окрашивания гексацианоферратом железа не проводили. Окрашивали клетки после 2–3 пересевов. В таких культурах клетки с эпителиальной морфологией уже не наблюдали, так как для их поддержания необходимы специальные среды.

Культуры клеток были однородны согласно данным иммунофенотипирования и состояли из мезенхимальных стволовых клеток. В этих клетках выявили IONP при окраске гексацианоферратом (рисунок 4E). Снижение

количества метки связано с делением клеток и распределением частиц между дочерними клетками.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие лекарственных средств, которые способны влиять на формирование фиброзной ткани в печени, а также значимо улучшать функциональное состояние печеночной ткани, приводит к поиску альтернативных способов лечения. Это особенно важно для хирургической практики, когда оперативному вмешательству на печени подвергаются пациенты, страдающие циррозом. Возможность улучшить функцию печеночной ткани является одним из важных факторов успешного течения послеоперационного периода у данной категории больных. Но прежде чем говорить об эффективности применения клеточных технологий, важно было понять, где и в каких органах фиксируются вводимые клеточные структуры. Для отслеживания клеток в организме реципиента используемые методы не должны нарушать жизнеспособность клеток и влиять на их способность к делению [9]. Предлагаемые на сегодняшний день способы по визуализации вводимых клеточных структур включают в себя неоптические, оптические и гибридные методы [10, 11]. Однако большинство из них продемонстрировано лишь на уровне экспериментальных моделей [12].

Продemonстрированный нами клинический пример дал возможность визуализировать вводимые клеточные структуры в организме человека, что позволяет, во-первых, говорить об эффективности предложенного способа введения клеточных структур, а во-вторых, показывает эффективность использования клеточной терапии в виде улучшения показателей лабораторных и инструментальных методов исследования.

Подобные результаты позволяют проводить дальнейшие клинические работы в данном направлении, изучать стойкость полученного эффекта и необходимость проведения повторных процедур.

■ ВЫВОДЫ

1. Вводимые через печеночную артерию клеточные структуры фиксируются непосредственно в ткани печени, что позволяет считать эффективным данный способ доставки стволовых клеток непосредственно к ткани печени.

2. Применяемые в качестве меток клеточных структур предложенные наночастицы оксида железа не влияют на базовые характеристики аутологичных мезенхимальных стволовых клеток.

3. Клеточная терапия оказывает положительное воздействие на функцию печени, однако практически не влияет на фиброзные изменения печеночной ткани.

4. При выполнении биопсии печени после проведения клеточной терапии было выявлено, что часть трансплантированных клеток дифференцируется в гепатоцитарном направлении. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Erukashvili NI, Kotkas IE, Bogolyubov DS, et al. Detection of cells containing internalized multi-domain magnetic iron oxide (II, III) nanoparticles by MRI. *Zhurnal tekhnicheskoy fiziki*. 2020;90(9):1418–1427. (In Russ.). [Енукашвили Н.И., Коткас И.Е., Боголюбов Д.С. и др. Детекция клеток, содержащих интернализованные мультидоменные магнитные наночастицы оксида железа (II, III), методом МРТ. *Журнал технической физики*. 2020;90(9):1418–1427.
2. Belyakin SA, Bobrov AN. Mortality from cirrhosis of the liver as an indicator of the level of alcohol consumption in the population. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2009;3:189–194. (In Russ.). [Белякин С.А., Бобров А.Н. Смертность от цирроза печени как индикатор уровня потребления алкоголя в популяции. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009;3:189–194].
3. Kaliaskarova KS, Bajmagambetova ZhB, et al. Modern aspects of pathogenesis of viral liver fibrosis. *The Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2012;2(25):89–92. (In Russ.). [Калиаскарова К.С., Баймагамбетова Ж.Б. и др. Современные аспекты патогенеза вирусного фиброза печени. *Клиническая медицина Казахстана*. 2012;2(25):89–92].
4. Pogranc I, Dobrivojević Radmilović M, Ahmed L, et al. D-mannose-Coating of Maghemite Nanoparticles Improved Labeling of Neural Stem Cells and Allowed Their Visualization by ex vivo MRI after Transplantation in the Mouse Brain. *Cell Transplantation*. 2019;28(5):553–567. doi: 10.1177/0963689719834304
5. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. doi: 10.1080/14653240600855905
6. Snykers S, De Kock J, Vanhaecke T, Rogiers V. Hepatic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells: In Vitro Strategies. *Mesenchymal Stem Cell Assays and Applications, Methods in Molecular Biology*. 2011;698:305–314. doi: 10.1007/978-1-60761-999-4_23
7. Stock P, Brückner S, Ebensing S, et al. The generation of hepatocytes from mesenchymal stem cells and engraftment into murine liver. *Nat Protoc*. 2010;5:617–627. doi.org/10.1038/nprot.2010.7
8. Kholodenko IV, Kurbatov LK, Kholodenko RV, et al. Mesenchymal Stem Cells in the Adult Human Liver: Hype or Hope? *Cells*. 2019;8(10):1127. doi: 10.3390/cells8101127
9. Frangioni JV, Hajar RJ. In vivo tracking of stem cells for clinical trials in cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;110(21):3378–3383. doi.org/10.1161/01.cir.0000149840.46523.fc
10. Tong I, Zhao H, He Z, Li Z. Current perspectives on molecular imaging for tracking stem cell therapy. In: *Medical imaging in clinical practice. In Tech*. 2013;73–79. doi.org/10.5772/53028
11. Chen ZY, Wang Y-X, Yang F, et al. New researches and application progress of commonly used optical molecular imaging technology. *Biomed Res Int*. 2014;429198. doi.org/10.1155/2014/429198
12. Meleshina AV, Cherkasova EI, Shirmanova MV, et al. Modern methods of stem cell imaging in vivo (review). *Sovrem. tekhnol. med*. 2015;4. (In Russ.). [Мелешина А.В., Черкасова Е.И., Ширманова М.В. и др. Современные методы визуализации стволовых клеток in vivo (обзор). *Современные технологии медицины*. 2015;4]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-vizualizatsii-stvolovykh-kletok-in-vivo-obzor>

УДК 616-002. 46-089

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-204-209

Современный подход к лечению декубитальных язв IV стадии

А.Г. Сонис¹, А.В. Фомин², С.В. Ладонин¹, М.Ю. Сефединова¹, М.А. Безрукова¹, Д.Г. Алексеев¹¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
(Самара, Российская Федерация)²УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
(Витебск, Республика Беларусь)

Аннотация

Цель — ретроспективная оценка особенностей развития декубитальных язв, оптимизация тактики лечения, оценка отдаленных результатов лечения.

Материал и методы. В группу исследования вошли 38 пациентов с декубитальными язвами IV степени по классификации АНСРР, локализованными в области крестца, седалищного бугра и большого вертела бедра.

Результаты. Определены критические временные промежутки возникновения декубитальных язв. Установлено, что у большинства пациентов декубитальные язвы присутствуют на протяжении длительного периода времени. Выявлена достоверно более высокая эффективность современных методов комплексного лечения декубитальных язв IV стадии с пластическим закрытием дефектов мягких тканей.

Выводы. Образование декубитальных язв наиболее часто происходит в течение первого месяца, а также через три года после травматического воздействия. Лечение пациентов с данной патологией должно быть комплексным и проводиться в специализированном отделении гнойной хирургии, обладающем достаточным опытом лечения, соответствующим техническим оснащением и штатом специалистов. Основой комплекса лечебных мероприятий при декубитальных язвах IV стадии должно быть пластическое вмешательство с закрытием дефектов перемещенными кровоснабжаемыми лоскутами тканей.

Ключевые слова: декубитальная язва, травма, компрессия, пластическое вмешательство.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Сонис А.Г., Фомин А.В., Ладонин С.В., Сефединова М.Ю., Безрукова М.А., Алексеев Д.Г. **Современный подход к лечению декубитальных язв IV стадии.** Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):204-209 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-204-209

Сведения об авторах

Сонис А.Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, главный врач Клиник СамГМУ. ORCID: 0000-0002-2148-6754
Фомин А.В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии. ORCID: 0000-0001-5442-0519

Ладонин С.В. — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, заведующий хирургическим отделением №2 клиники пропедевтический хирургии. ORCID: 0000-0002-0028-503X

Сефединова М.Ю. — ассистент кафедры общей хирургии. ORCID: 0000-0003-4059-3325

Безрукова М.А. — к.м.н., доцент, заведующая учебной частью кафедры общей хирургии. ORCID: 0000-0001-8295-9589

Алексеев Д.Г. — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии. ORCID: 0000-0003-4185-0709

Автор для переписки

Алексеев Денис Георгиевич

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: denis.g.alexeev@clinica.samsmu.ru

Тел.: 8(846) 276-77-65.

ДЯ — декубитальная язва; ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить; ОШ — отношение шансов; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Рукопись получена: 25.06.2020

Рецензия получена: 30.07.2020

Решение о публикации принято: 03.08.2020

Modern approach to the treatment of stage IV decubitus ulcers

Aleksandr G. Sonis¹, Anatolii V. Fomin², Sergei V. Ladonin¹,
Mariya Yu. Sefedinova¹, Mariya A. Bezrukova¹, Denis G. Alekseev¹¹Samara State Medical University (Samara, Russia)²Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Republic of Belarus)

Abstract

Objective — a retrospective assessment of the bedsores' features, the optimization of treatment tactics, evaluation of long-term treatment results.

Material and methods. The study group included 38 patients with stage IV decubitus ulcers according to the classification of АНСРР localized in the sacral region, the area of the ischial tuberosity and the greater trochanter.

Results. We determined the critical time intervals for the decubitus ulcers occurrence. It has been found that in most patients bedsores are remaining for a long period of time. The modern complex methods for the IV stage decubitus ulcers treatment with the plastics of the soft tissue defects revealed their reliably higher effectiveness.

Conclusion. The formation of bedsores most often occurs during the first month after the injury and three years after the injury. The treatment of patients with this pathology should be comprehensive and carried out in the well-equipped purulent surgery department by the specialists experienced in treating such patients. The plastic surgery by displaced blood-supplying flaps contributes to success in the treatment of stage IV bedsores.

Keywords: decubitus ulcer, injury, tissue compression, plastic surgery.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Sonis AG, Fomin AV, Ladonin SV, Sefedinova MYu, Bezrukova MA, Alekseev DG.

Modern approach to the treatment of stage IV decubitus ulcers.

Science & Innovations in Medicine. 2020;5(3):204-209

doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-204-209

Information about authors

Aleksandr G. Sonis – PhD, Professor, the Head of the Chair of General Surgery, Chief Physician of Clinics of SamSMU. ORCID: 0000-0002-2148-6754
Anatolii V. Fomin – PhD, Professor of the Chair of Faculty Surgery.
 ORCID: 0000-0001-5442-0519

Sergei V. Ladonin – PhD, Associate Professor of the Chair of General surgery, the Head of the Surgical Department No. 2 of the propedeutic surgery clinic.
 ORCID: 0000-0002-0028-503X

Maria Yu. Sefedinova – assistant of the Chair of General Surgery.
 ORCID: 0000-0003-4059-3325

Mariya A. Bezrukova – PhD, Associate Professor of the Chair of General Surgery ORCID: 0000-0001-8295-9589

Denis G. Alekseev – PhD, Associate Professor of the Chair of General Surgery. ORCID: 0000-0003-4185-0709

Corresponding Author

Denis G. Alekseev

Address: Samara State Medical University,
 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: denis.g.alekseev@clinica.samsmu.ru

Phone: 8 (846) 276-77-65.

Received: 25.06.2020

Revision Received: 30.07.2020

Accepted: 03.08.2020

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий период времени в России наблюдается устойчивый рост числа спинальных травм, достигая 10 тысяч случаев в год. Свыше 90% выживших после спинальной травмы становятся инвалидами, как правило, наиболее тяжелой – первой – группы [1, 2]. Поражение спинного мозга при травмах у большинства пациентов приводит к развитию тяжелого нейродистрофического процесса в тканях и органах, входивших в зону иннервации. Одним из наиболее тяжелых проявлений травматического повреждения спинного мозга является образование пролежней, или декубитальных язв мягких тканей [3].

Пролежнем называют хроническую язву мягких тканей, развившуюся у пациентов с нарушением чувствительности в результате сдавления (компрессии), трения или смещения кожи, или сочетания этих факторов. Однако термин «пролежень» (decubitus), происходящий от латинского слова decumbere (лежать), не совсем корректен, поскольку дает основание считать, что пролежни образуются только у пациентов в лежачем положении. В действительности пролежни могут развиваться в результате любого сдавления извне, особенно на месте костных выступов, преимущественно у пациентов с нарушенной иннервацией тканей в результате повреждений или заболевания спинного мозга [4]. Поэтому по ходу изложения мы будем использовать термин «декубитальная язва» (далее – ДЯ).

Установлено, что важными факторами, способствующими образованию ДЯ, являются силы смещения, трение и влажность [5]. ДЯ негативно воздействуют на общее состояние пациентов, способствуют частоте развития возможных осложнений, а также летальных исходов. Также ДЯ повышают общую стоимость лечения за счет увеличения продолжительности пребывания пациента в стационаре, расходов по уходу за ним и затрат времени медицинского и обслуживающего персонала [5]. Оценочная стоимость лечения пациента с одиночной ДЯ, образовавшейся в результате спинальной травмы, колеблется от 2000 до 40000 долларов США [6]. Часто течение пролежней в некротическо-воспалительной стадии сопровождается выраженной интоксикацией, септическим состоянием и у 20% пациентов заканчивается смертельным исходом [4].

В то же время пациенты с ДЯ чаще всего получают лишь местное консервативное лечение на дому, хотя комплекс мер может быть расширен за счет озонотерапии, гипербарической оксигенации, фотодинамической терапии, ультразвуковой кавитации [7, 8,

9]. Еще одной проблемой является то, что вплоть до настоящего времени не определено, кто должен проводить специализированную комплексную терапию данной категории пациентов. Не решен вопрос и с их направлением на лечение в санатории и реабилитационные центры, на которые они имеют право в силу имеющегося неврологического статуса. К сожалению, даже единичная ДЯ небольших размеров становится причиной отказа в направлении на лечение в санатории и специализированные реабилитационные центры. Потому вопрос успешного лечения профильных пациентов с полноценным закрытием дефектов мягких тканей требует дальнейшей всесторонней проработки.

ЦЕЛЬ

Ретроспективная оценка особенностей формирования декубитальных язв и выработка оптимизированной тактики комплексного лечения профильных пациентов с последующей оценкой отдаленных результатов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В хирургическом отделении №2 клиники пропедевтической хирургии СамГМУ в период с 01.01.2015 по 31.12.2019 проходили лечение 36 пациентов с ДЯ в области крестца, седалищного бугра и большого вертела бедра. В своей работе мы использовали классификацию поражений мягких тканей при ДЯ Международного Комитета по политике здравоохранения и научным исследованиям (АНСР) [10]. В соответствии с этой классификацией выделяют четыре стадии ДЯ: I – эритема интактной кожи; II – частичная утрата кожи с вовлечением в процесс эпидермиса или собственно кожи, поверхностная язва; III – утрата ткани на всю толщину кожи с повреждением или некрозом подкожной жировой клетчатки, простирающейся вглубь, но не переходящей за поверхностную (подкожную) фасцию тела (fascia superficialis seu subcutanea); IV – утрата ткани на всю толщину кожи с обширной деструкцией, некрозом ткани или поражением мышцы, кости или опорных структур (например, сухожилия или суставной капсулы).

Все пролеченные пациенты имели IV стадию язвы по классификации (АНСР). Средний возраст пациентов составил $38 \pm 1,26$ года. Мужчин было 29 (80,6%), женщин – 7 (19,4%). Средний возраст пациентов мужского пола составил $37 \pm 1,32$ года, женского – $39 \pm 1,09$ года. Из 36 человек 35 (97,2%) пациентов имели в анамнезе спинальную травму с повреждением спинного мозга

Локализация ДЯ	Количество пациентов	
	Мужчины, N=29 (n%)	Женщины, N=7 (n%)
Крестец	4 (13,8%)	1 (14,3%)
Большой вертел бедра	6 (20,7%)	2 (28,6%)
Седалищный бугор	19 (65,5%)	4 (57,1%)

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и локализации ДЯ
Table 1. The distribution of patients according to gender and localization of the DU

в результате дорожно-транспортного происшествия, осложнившуюся стойким нижним парапарезом; 1 (2,8%) пациент получил нижний парапарез в результате осложнений после операции по поводу доброкачественного образования поясничного отдела спинного мозга.

Распределение пациентов по полу и локализации ДЯ приведено в **таблице 1**.

У 36 пациентов мы наблюдали 60 локализаций ДЯ. То есть у одного пациента могло быть от одного до трех дефектов мягких тканей в области крестца, седалищных бугров или большого вертела бедра. Пациентов с одной ДЯ было 10 человек (34,5%), с двумя дефектами — 11 (37,9%), с тремя дефектами — 8 человек (27,6%). Средний объем одного дефекта мягких тканей составлял $152 \pm 11,74 \text{ см}^3$.

За одну госпитализацию проводили комплексное лечение с оперативным вмешательством на ДЯ только в одной локализации, чтобы в послеоперационном периоде была возможность изменить положение тела в кровати для исключения контакта с оперированным участком.

Все пациенты поступали в стационар в плановом порядке, с хронической ДЯ IV стадии, не требующей на момент госпитализации вторичной хирургической обработки. Рентгенография и компьютерная томография подтверждали интактность костей таза, бедренной кости при локализации ДЯ в соответствующих областях.

Перед вмешательством участникам исследования проводили обработку дефекта мягких тканей низкочастотным ультразвуком в растворе антисептика (0,02% раствор хлоргексидина биглюконата) с помощью аппарата АУЗХ-100 «Фотек». Озвучивание проводили по следующей схеме: одна процедура в сутки в течение трех дней, с частотой волн 25 кГц и мощностью 0,5 Вт/см², при этом временные дозы ультразвукового воздействия не превышали 15 с/см². До и после окончания курса ультразвуковой санации в обязательном

порядке выполняли бактериологическое исследование раневого отделяемого.

Системное медикаментозное лечение включало в себя прием таблетированных препаратов дезагрегантов для улучшения локальной микроциркуляции (пентоксифиллин), а также средств, ускоряющих процессы клеточной регенерации в ранах (метилурацил). Все пациенты были прооперированы. Обязательными этапами пластических операции являлись: иссечение рубцовых краев язвы до здоровой кожи; иссечение прилегающей в рану слизистой сумки (в области большого вертела бедра и в области седалищного бугра); дренирование подлоскутного пространства сквозными активными дренажами.

В послеоперационном периоде проводился курс антибиотикотерапии в соответствии с результатами бактериологического исследования из раны. Длительность дренирования подлоскутного пространства составляла 5–7 дней. Пациенты подлежали выписке на 14–15 сутки послеоперационного периода с наложенными швами для профилактики расхождения краев раны во время транспортировки домой. Рекомендовали амбулаторное снятие швов на 21 сутки после операции.

Эффективность комплекса лечебных мероприятий у пациентов с ДЯ, включающих пластическое закрытие дефекта мягких тканей, оценивали путем анализа отдаленных результатов лечения. Для этого определяли количество благоприятных и неблагоприятных исходов в отдаленном периоде. К благоприятным исходам относили эпизоды отсутствия рецидивов ДЯ и некрозов перемещенных лоскутов в области операции в период 1 года с момента операции. К неблагоприятным исходам относили некроз перемещенного лоскута и рецидив ДЯ в области проведенного оперативного вмешательства в указанный выше срок.

Сравнение полученных результатов проводили с сопоставимой группой пациентов с ДЯ, пролеченных традиционным оперативным путем. Данные по группе сравнения были взяты из медицинской периодической литературы [11]. Использовали показатели описательной статистики, при этом рассчитывали относительные величины, средние величины и ошибки средних величин. Для определения статистической значимости различий средних величин при сравнении выборок использовали критерий Стьюдента; для сравнения двух относительных показателей — точный критерий Фишера. Различия между величинами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Также вычисляли показатели, предусмотренные

Вида травмы	Сроки развития ДЯ			
	До 1 месяца (n%)	До 1 года (n%)	От 1 года до 3 лет (n%)	Свыше 3 лет (n%)
Спинальная травма (35 чел.)	17 (47,2%)	3 (8,3%)	6 (16,7%)	9 (25,0%)
Осложнение после операции на спинном мозге (1 чел.)		1 (2,8%)		

Таблица 2. Сроки развития ДЯ после полученной травмы
Table 2. The time of the development of DU after the injury

Сроки существования пролежней	Абсолютное число	%
1 год	3	8,3%
1–3 года	2	5,6%
Более 3 лет	31	86,1%
Всего пациентов	36	100%

Таблица 3. Сроки персистенции ДЯ у пациентов к моменту госпитализации в стационар

Table 3. The duration of the persistence of DU in patients by the time of hospitalization



Рисунок 1. Пролежень области крестца. Двухлоскутная V-Y образная пластика по Marks
Figure 1. Decubitus ulcer of the sacrum. Two-flaps V-Y plastic by Marks

принципами доказательной медицины: число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), а также отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) с вычислением границ 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сроки возникновения ДЯ после травмы (компрессии) у наших пациентов представлены в **таблице 2**.

Из 36 пациентов 7 человек (19,4%) были ранее безуспешно оперированы по поводу ДЯ, остальные 29 (80,6%) пациентов получали только местное консервативное лечение (перевязки) без видимой динамики к заживлению. Из 36 пациентов 33 человека (91,7%) были также прооперированы на позвоночнике с установкой металлоконструкций, нейростимуляторов, однако восстановления чувствительности и движений в нижних конечностях у них не произошло.

Сроки персистенции ДЯ до момента поступления пациента в стационар для проведения оперативного лечения представлены в **таблице 3**.

Таким образом, ДЯ чаще развиваются в остром и раннем периоде травмы — от нескольких дней до 2–3 недель, а в позднем периоде — через 1–3 года после

повреждения спинного мозга, что связано с длительным пребыванием больного в коляске без изменения положения тела. Образование ДЯ в остром периоде после травмы было связано с ненадлежащим уходом за пациентом в отделении. Появление ДЯ через 3 года после травмы обусловлено повышенной активностью пациентов, «притуплением» чувства опасности, пренебрежением правилами поведения при передвижении в коляске. Подавляющее число пациентов имели ДЯ на протяжении более 3 лет (86,1%), ранее неоднократно получали лечение, которое было неэффективным.

При поражении мягких тканей в области крестца (5 пациентов) нами были выполнены: три двухлоскутные V-Y образные пластики по Marks (**рисунок 1**); одна ротационная пластика кожно-мышечным лоскутом; одно послойное ушивание дефекта.

При локализации ДЯ в области большого вертела бедра (8 пациентов) нами проведены следующие пластические операции: семь пластик кожно-мышечным лоскутом с использованием волокон мышцы, напрягающей широкую фасцию (*m. tensor fascia lata*) по Nahai (**рисунок 2**); одна бурсэктомия (иссечение *bursa trochanterica*) в дне дефекта с последующим ушиванием ДЯ.



Рисунок 2. ДЯ в области большого вертела левого бедра. Пластика кожно-мышечным лоскутом с *m. tensor fascia lata* по Nahai
Figure 2. DU in the area of the left greater trochanter. Plastics using the skin and muscle flap with *m. tensor fascia lata* by Nahai

ДЯ в области седалищного бугра (у 23 пациентов) устраняли путем оказания следующих оперативных пособий: пластика нижним ягодичным кожно-мышечным лоскутом в 18 эпизодах; пластика мобилизованными краями язвенного дефекта в 4 эпизодах; V-Y образная пластика с задней поверхности бедра в одном эпизоде.

Через год после проведения операции были подведены итоги отдаленных результатов лечения. В когорте оперированных по поводу ДЯ в области крестца рецидив дефекта развился у 1 (20%) пациента из 5 — ему была выполнена пластика дефекта мобилизованными краями раны. Из 8 оперированных пациентов с ДЯ в области большого вертела бедра рецидив произошел также у 1 (12,5%) из них (бурсэктомия с ушиванием раны в анамнезе). Из 23 пациентов, оперированных по поводу пролежня области седалищного бугра, рецидив наступил лишь у 2 человек (8,7%) — всем им ранее была проведена пластика мобилизованными краями язвенного дефекта.

Таким образом, неудовлетворительные исходы лечения (рецидивы ДЯ) в отдаленном периоде были отмечены в сумме у 4 пациентов из 36 (11,1%).

В группе сравнения рецидивы в отдаленном периоде выявлены авторами у 5 из 24 прооперированных по поводу ДЯ пациентов (20,8%). Различия статистически значимо ($p \leq 0,05$).

Согласно полученным статистическим данным, повышение относительной пользы при использовании современных методик комплексного лечения с использованием оперативного закрытия язвенных дефектов происходит на 6,9%, абсолютной — на 6,1%; снижение относительного риска — на 7,4%, абсолютного — на 6,1%. Число больных с ДЯ, которых необходимо лечить с применением современных оперативных методик закрытия дефектов, чтобы достичь благоприятного исхода у одного пациента, составляет 16. Параметр ОШ составил 1,67 (>1). Шанс отсутствия рецидивов ДЯ в отдаленном послеоперационном периоде был выше у пациентов основной группы. Однако наблюдаемая зависимость не являлась статистически значимой ($p \geq 0,05$), так как 95% ДИ включал в себя 1

(значения его нижней границы 0,40; верхней — 6,88). Показатель ОР составил 1,55, что свидетельствовало о более высокой вероятности отсутствия рецидивов ДЯ в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов основной группы. Данная взаимосвязь также не являлась статистически значимой ($p \geq 0,05$), поскольку 95% ДИ включал в себя 1 (значения его нижней границы 0,46; верхней — 5,26).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Образование ДЯ чаще всего происходит в первый месяц после травмы (47,2% эпизодов) и через три года после травмы (25,0% эпизодов), что связано в первом случае с качеством работы медицинского персонала в острый период, а во втором случае — с несоблюдением правил передвижения в инвалидном кресле. В большинстве эпизодов (31 из 36, или 86,1%) ДЯ характеризуются длительным течением.

Лечение ДЯ должно быть комплексным. В нашем исследовании дополнительно применяли предоперационную обработку дефекта тканей низкочастотным ультразвуком в жидкостной среде с антисептиком. Основой комплекса лечебных мероприятий при ДЯ IV стадии должно быть пластическое закрытие дефектов. При этом пластика перемещенными кровоснабжаемыми кожно-подкожными лоскутами является наиболее эффективной методикой. Подобный подход способствует повышению относительной пользы лечебных мероприятий на 6,9% и снижению относительного риска — на 7,4%. Показатель ЧБНЛ составил 16 пациентов.

Применение комплексного лечения ДЯ с современными методами пластического закрытия дефектов способствует снижению шансов и вероятности развития рецидивов заболевания в отдаленном послеоперационном периоде (ОШ = 1,67, ОР = 1,55), хотя данная зависимость и не является статистически значимой ($p \geq 0,05$). ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Filatov EV. Surgical treatment of pressure sores in patients with traumatic disease of the spinal cord. *Clinical aspects of surgery*. 2010;4:51–55. (In Russ.). [Филатов Е.В. Хирургическое лечение пролежневых ран у больных с травматической болезнью спинного мозга. *Клинические аспекты хирургии*. 2010;4:51–55].
2. Agadzhanian VV, Yakushin OA, Shatalin AV, Novokshonov AV. The importance of early interhospital transport in the complex treatment of patients with spinal cord injury in the acute period. *Polytrauma*. 2015;3:14–20. (In Russ.). [Агаджанян В.В., Якушин О.А., Шаталин А.В., Новокшонов А.В. Значение ранней межгоспитальной транспортировки в комплексном лечении пострадавших с позвоночно-спинномозговой травмой в остром периоде. *Политравма*. 2015;3:14–20].
3. Shapovalov SG, Sukhoparova EP. Surgical rehabilitation of spinal patients with decubital ulcers. *Scientific notes state medical University them. Acad. I.P. Pavlova*. 2016;XXIII(3):35–39. (In Russ.). [Шаповалов С.Г., Сухопарова Е.П. Хирургическая реабилитация спинальных пациентов с декубитальными язвами. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2016;XXIII(3):35–39].
4. Baskov AV. *Bedsore surgery*. 2001;9,24,36. (In Russ.). [Басков А.В. *Хирургия пролежней*. 2001;9,24,36].
5. Bok I Li, Burton L Herz. Surgical treatment of skin and bedsore ulcers. 2003:104. (In Russ.). [Бок И. Ли., Бартон Л. Герц. *Хирургическое лечение кожных и пролежневых язв*. 2003:104].
6. Fowler E. Chronic wounds: An overview, in D. Krasner, ed. *Chronic Wound Care*. King of Prussia, PA: Health Management Publications, 1990: 212–218.
7. Morozov IN, Struchkov AA, Kareva OV, et al. Treatment of bedsores in patients with spinal cord injury. *Polytrauma*. 2011;1:60–70. (In Russ.). [Морозов И.Н., Стручков А.А., Карева О.В. и др. Терапия пролежней у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. *Политравма*. 2011;1:60–70].
8. Levchenko PA, Rychagov GP, Bezzubik SD. Clinical-laboratory and morphological assessment of hyperbaric oxygenation in the complex treatment of bedsores in patients with spinal injury with spinal cord injury. *BSMU medical journal*. 2008;4:26–27. (In Russ.). [Левченко

ко П.А., Рычагов Г.П., Беззубик С.Д. Клинико-лабораторная и морфологическая оценка гипербарической оксигенации в комплексном лечении пролежней у больных спинальной травмой с повреждением спинного мозга. *Медицинский журнал БГМУ*. 2008;4:26–27].

9. Bryukhovetsky AS, Comfort AV. Possibilities of photodynamic therapy with photoditazine in the complex treatment of bedsores in patients with traumatic spinal cord disease. *Russian biotherapeutic journal*. 2008;4(7):42–43. (In Russ.). [Брюховецкий А.С., Комфорт А.В. Возможности фотодинамической терапии с фотодитазинном в комплексном лечении пролежней у больных
- травматической болезнью спинного мозга. *Российский биотерапевтический журнал*. 2008;4(7):42–43].
10. Agency For Health Care Policy and Research. Pressure ulcers in adults: prediction and prevention. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*. 1992;3:1–15.
11. Tursynov NI, Balkovoi VV, Kappasov ZhS, Mustafin OA, Kakivzhanov ZhKh. Treatment of sacral bedsores in patients with spinal impairments. *Clinical medicine*. 2008;2:72–75. (In Russ.). [Турсынов Н.И., Балковой В.В., Каппасов Ж.С., Мустафин О.А., Какимжанов Ж.Х. Лечение пролежней области крестца у больных с повреждением позвоночника и спинного мозга. *Клиническая медицина*. 2008;2:72–75].

УДК 611.018.21:57.085.23:616-098
DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-210-215

Фибробласты как объект изучения пролиферативной активности *in vitro*

В.И. Кузьмичева¹, Л.Т. Волова¹, Ф.Н. Гильмиярова¹, И.М. Быков², Е.В. Авдеева¹, Н.А. Колотьева¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (Краснодар, Россия)

Аннотация

В настоящем обзоре рассмотрено анатомическое и функциональное разнообразие фибробластов, особенности протекания метаболических процессов и энергетического обмена в этих клетках.

Обсуждается изменение пролиферативной активности фибробластов в зависимости от воздействия различных факторов. Описано влияние малатдегидрогеназной челночной системы на активность метаболических процессов фибробластов, показано, что увеличение жизни клеточной культуры ассоциировано с цитозольной изоформой данного фермента.

Продемонстрирована устойчивость клеточной линии фибробластов при активации свободно-радикальных процессов и перекисного окисления в условиях добавления биологически активных соединений, обсуждается роль отдельных метаболитов в обеспечении свободно-радикальной защиты и поддержании пролиферативного потенциала клеток.

Ключевые слова: культура клеток, фибробласты, метаболизм, малатдегидрогеназа, пируват, лактат.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Кузьмичева В.И., Волова Л.Т., Гильмиярова Ф.Н., Быков И.М., Авдеева Е.В., Колотьева Н.А. **Фибробласты как объект изучения пролиферативной активности *in vitro***. *Наука и инновации в медицине*. 2020;5(3):210-215
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-210-215

Сведения об авторах

Кузьмичева В.И. – ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой.

ORCID: 0000-0002-5232-1549

Волова Л.Т. – д.м.н., профессор, зав. биотехнологическим отделом ИЭМБ и директор НПЦ «Самарский банк тканей».

ORCID: 0000-0002-8510-3118

Гильмиярова Ф.Н. – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. ORCID: 0000-0001-5992-3609

Быков И.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии.

ORCID: 0000-0002-1787-0040

Авдеева Е.В. – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии.

ORCID: 0000-0003-3425-7157

Колотьева Н.А. – к.м.н., доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой.

ORCID: 0000-0002-7853-6222

Автор для переписки

Кузьмичева Валерия Игоревна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Арцыбушевская, 171, г. Самара, Россия, 443001.

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Тел.: +7 (846) 337 04 63.

АТФ – аденозинтрифосфат; МДГ – малатдегидрогеназа.

Рукопись получена: 20.04.2020

Рецензия получена: 10.05.2020

Решение о публикации принято: 12.05.2020

Fibroblasts as the subject of proliferative activity research *in vitro*

Valeriya I. Kuzmicheva¹, Larisa T. Volova¹, Frida N. Gilmiyarova¹,

Ilya M. Bykov², Elena V. Avdeeva¹, Natalya A. Kolotieva¹

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Abstract

This review presents the data devoted to anatomical and functional diversity of fibroblasts, peculiarities of metabolic processes and energy exchange in these cells.

In particular, the changes in fibroblast proliferative activity depending on various factors are discussed. The review shows the influence of the malate dehydrogenase shuttle system on the activity of metabolic processes and the life span of fibroblasts *in vitro*. The increase of cell cultivation time *in vitro* is associated with the cytosolic isoform of this enzyme.

The stability of fibroblast cell culture to the activation of free-radical processes and peroxidation with addition of biologically active compounds is described and followed by a discussion of the role of separate metabolites in providing free-radical protection and maintenance of the proliferative potential of cells.

Keywords: cell culture, fibroblasts, metabolism, malate dehydrogenase, pyruvate, lactate.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kuzmicheva VI, Volova LT, Gilmiyarova FN, Bykov IM, Avdeeva EV, Kolotieva NA. **Fibroblasts as the subject of proliferative activity research *in vitro***. *Science & Innovations in Medicine*. 2020;5(3):210-215
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-210-215

Information about authors

Valeriya I. Kuzmicheva – assistant of the Chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics. ORCID: 0000-0002-5232-1549

Larisa T. Volova – PhD, Professor, the Head of Biotechnology Department of IEMB, director of Samara Tissue Bank. ORCID: 0000-0002-8510-3118

Frida N. Gilmiyarova – PhD, Professor, Chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics. ORCID: 0000-0001-5992-3609

Ilya M. Bykov – PhD, the Head of the Department of fundamental and clinical biochemistry. ORCID: 0000-0002-1787-0040

Elena V. Avdeeva – Dr. Sci. of Pharmacy, Professor, Department of pharmacognosy with botany and the basics of phytotherapy.

ORCID: 0000-0003-3425-7157

Natalya A. Kolotieva – PhD, Associate Professor, the Chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics.

ORCID: 0000-0002-7853-6222

Corresponding Author

Valeriya I. Kuzmicheva

Address: Samara State Medical University, 171 Artsybushevskaya st., Samara, Russia, 443001.

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Phone: +7 (846) 337 04 63.

Received: 20.04.2020

Revision Received: 10.05.2020

Accepted: 12.05.2020

Фибробласты — это клетки, которые синтезируют и интегрируют структурные белки, такие как коллаген и эластин, во внеклеточный матрикс большинства тканей мезенхимального происхождения [1, 2]. Для фибробластов характерна экспрессия маркеров, включающих в себя виментин и проколлаген I α 2 цепи [3].

Соединительнотканый каркас сердца [4], легких [5], желудочно-кишечного тракта [6], мышц и других органов содержат фибробласты, выполняющие специализированные функции [8]. Показаны различия в экспрессии генов между фибробластами дермы и дериватов кожи [9, 10], фибробласты, полученные из различных анатомических участков, имеют тканеспецифические цитофизиологические отличия [11]. Кроме того, существуют значительные отличия в архитектонике дермы разных участков тела, которые определяют регенеративный потенциал ткани и влияют на возникновение и характер патологических процессов, например, образование келоидных рубцов [12]. Различия морфофункционального состояния культивируемых фибробластов, полученных из разных участков тела, коррелируют с различной экспрессией гомеобоксных генов Хокса (HOX-генов), что отражает различные направления местной дифференцировки. Таким образом, биологические свойства фибробластов, полученных из разных участков тела, скорее всего, отражают сочетание эндогенных особенностей и роль таких факторов, как механическое напряжение, которое разнится между топографическими областями [13].

Последние исследования подтверждают концепцию, что перициты — фибробласты, связанные с кровеносными сосудами, — являются разновидностью мезенхимальных стволовых клеток *in vivo*. Перициты ассоциируются и окружают сосудистые каналы в большинстве тканей. Для идентификации перицитов предложен ряд маркеров, в том числе NG2 и RGS5 [14]. Специфическая подгруппа перицитов, экспрессирующих ADAM12, присутствующих в коже и мышцах, активируется в результате ранения и способствует избыточной выработке коллагена в рубце [15].

Фибробласты сердца составляют большую популяцию клеток в этом органе, перемежаясь с кардиомиоцитами. Признано, что воздействие сигналов ангиотензина II на сердечные фибробласты и миоциты приводит к гипертрофии и фиброзу [4]. Воспалительная сигнализация IL-1 β и TNF- α также приводит к патологическим изменениям в синтезе коллагена сердечными фибробластами, сопровождающим сердечную недостаточность.

Представленные выше различия обусловлены особенностями анатомического происхождения фибробластов, вместе с тем эти клетки, выделенные из одного типа тканей, также могут иметь разный функциональный потенциал. Например, фибробласты кортикальной и медуллярной зон почек проявляют различия в культуре клеток и в их реакции на митогенную стимуляцию [16].

К внешним факторам, определяющим судьбу фибробласта, относят контакт с клеткой, секретируемые сигнальные факторы и взаимодействие со стромальными

элементами. Эксперименты на культуре клеток показывают, что кератиноциты стимулируют фибробласты производить ряд цитокинов, включая ИЛ-6 и FGF7. ИЛ-1 был идентифицирован как индуцирующий фактор в этих экспериментах при сокультивировании клеток [17]. И наоборот, факторы, секретируемые фибробластами, влияют на рост и дифференциацию кератиноцитов, что указывает на реципрокное взаимодействие клеток. Фибробласты, культивируемые как монослой, демонстрируют различия в экспрессии и морфологии коллагена по сравнению с фибробластами в трехмерной культуре. Также наблюдаются различия между коллагеном и фибриновыми гелями [18].

Что касается специфических факторов, вовлеченных в регуляцию фибробластов, то складывающаяся картина представляет собой сложное взаимодействие множества сигнальных путей, которые синергетически регулируют идентичность и функцию фибробластов. Ингибирование сигнального пути Wnt/ β -катенин в эпидермисе нарушает адипогенез [19]. Интересно, что последствия активации этого пути специфичны для разных подтипов фибробластов. Стабилизация β -катенина в дермальных фибробластах в процессе развития приводит к фиброзу и нарушает адипогенез [20].

Дисрегуляция сигнализации Wnt наблюдается при ряде состояний, характеризующихся aberrантным или чрезмерным фиброзом. Профиброзные эффекты TGF- β опосредуются через каноническую сигнализацию Wnt путем снижения экспрессии антагониста Wnt Dickkopf-1 [21]. Этот путь также вовлечен в развитие почечного фиброза [22], идиопатического фиброза легких [23].

Фибробласты играют важную роль в поддержании структурной целостности дермы. Для выполнения этой функции должен существовать механизм, при помощи которого эти клетки адаптируются к механическим нагрузкам и реагируют на них. Сигнализация YAP через путь Hippo вовлечена в регулирование жесткости клеточного матрикса [24]. Кроме того, была продемонстрирована роль сигнализации фокальной киназы адгезии в реакциях раны на механическое напряжение.

Старение связано с характерными изменениями в структуре дермы, в том числе с утончением и выравниванием эпителиально-дермального соединения, с потерей эпидермальных гребней [25]. Интересно, что это преимущественно влияет на папиллярную дерму: изменения в поведении папиллярных фибробластов дермы, полученных от пожилых доноров, наблюдались в трехмерных культурах [26]. Изменения также заметны и в других компонентах кожи, таких как крупные кровеносные сосуды.

В эксперименте показано, что в коже пролиферация фибробластов происходит во время эмбрионального развития мышцы; однако последующий рост животного не связан с дальнейшей пролиферацией фибробластов, а достигается простым увеличением объема матрикса между соседними фибробластами [27]. Это согласуется с наблюдением, что скорость деления фибробластов в дерме взрослого человека в обычном состоянии очень низкая. Вероятно, во время старения количества

фибробластов у взрослого человека недостаточно для поддержания структурной целостности матрикса. С другой стороны, возможно, что в составе подтипов фибробластов дермы наблюдаются возрастные изменения.

■ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КУЛЬТУРЫ ФИБРОБЛАСТОВ

Культивируемые фибробласты могут удовлетворять свои энергетические потребности для поддержания роста главным образом за счет использования анаэробного гликолиза и в ограниченной степени за счет использования окисления глутамина. Клетки в культуре проходят через две фазы. Первоначально они получают энергию из анаэробного гликолиза, преобразуя большую часть глюкозы среды в молочную кислоту. Лактат вырабатывается в эту начальную фазу роста с коэффициентом 1,6 нмоль на моль глюкозы. Замена культуральной среды и удаление накопленного лактата восполняют глюкозу, что приводит к более быстрому ее усвоению. Утилизация лактата при исчерпании глюкозы происходит только потому, что нет доступных гексозных субстратов [28].

Таким образом, рост в неизменной среде свидетельствует о быстрой гликолитической фазе при пролиферации клеток и окислительной фазе при сплошном росте. Утилизация глюкозы может быть снижена достаточно заметно при добавлении 10 мМ лактата и 0,5 мМ пирувата. Эффект этих трехуглеродных субстратов заключается в обеспечении энергии за счет их окисления в цикле трикарбоновых кислот. Добавление ингибиторов дыхания не влияет на скорость утилизации глюкозы, что свидетельствует об отсутствии окислительного метаболизма, когда пируват и лактат присутствуют в низких концентрациях.

Способность клеток использовать глюкозу снижается по мере того, как они переходят в фазу сплошного роста. При добавлении к фибробластам инсулина или эпидермального фактора роста возникающий в результате этого стимул сопровождается одновременным повышением скорости гликолиза и активности фосфофруктокиназы [29, 30].

Снижение утилизации глюкозы, наблюдаемое в растущих культурах при достижении сплошного роста, вероятно, связано с сочетанием двух причин. Во-первых, снижение роста клеток и оборота АТФ создают меньшую потребность на синтез АТФ при помощи гликолиза. Во-вторых, увеличение концентрации лактата заставляет окислительный метаболизм играть более заметную роль в синтезе АТФ, тем самым замедляя анаэробное превращение глюкозы.

При изучении клеточных культур необходимо учитывать общий метаболический статус используемых клеток *in vitro*, относительную интенсивность различных метаболических процессов, а также изменения, вызванные исследуемыми факторами. В одном из исследований методом газовой хроматографии был проанализирован метаболитный состав среды фибробластов [31]. Данное исследование проводилось в течение 31 недели, показатели изучались в динамике,

были выявлены значительные количественные отличия, наблюдаемые на хроматограммах. Это наглядно показывает, что клеточный метаболизм является динамическим процессом, подверженным влиянию различных факторов: сыровоточного состава, сезонных изменений окружающей среды и т.д.

Общее количество пиков в масс-хроматограммах составило 110. Выявлены 11 метаболитов. Выявление аланина в образцах свидетельствует о значительном увеличении его содержания в среде в результате роста клеток, так как экстрагируемость аминокислот этилацетатом низка. Поскольку выделение аланина характерно для различных пулов клеток животных и человека, активность этого процесса должна постоянно превышать собственные потребности клетки. Поскольку аланин не является конечным продуктом метаболизма, его избыточное производство клетками должно, по всей вероятности, служить некоторому внеклеточному процессу, связанному с существованием клеток в организме. Глюкозно-аланиновый цикл может быть таким процессом: синтезированный аланин, особенно в мышечной ткани, поступает в печень, где он используется для синтеза глюкозы. Затем глюкоза переносится в другие ткани.

При культивировании клеток концентрация молочной кислоты может увеличиваться в 10–18 раз в сравнении с контрольной средой. Выделение сравнительно большого количества молочной кислоты свидетельствует о высокой активности процессов анаэробного гликолиза при выращивании фибробластов.

В то время как содержание многих метаболитов изменялось в среде, присутствие лимонной кислоты характеризовалось стабильностью. Однако ее концентрация была примерно на уровне других метаболитов. Это, вероятно, указывает на то, что активность процессов цикла Кребса в дермальных фибробластах *in vitro* ниже, чем анаэробный гликолиз.

Выделение холестерина фибробластами показывает, что его синтез из ацетил-КоА превышает внутриклеточные требования. Как и аланин, холестерин, возможно, вырабатывается фибробластами в соответствии с генетически детерминированной программой клеточного метаболизма *in vivo*.

Выделение фибробластами гидроксиэтилового эфира пальмитиновой кислоты представляет особый интерес с точки зрения эндогенного происхождения этанола, обсуждаемого в настоящее время в литературе.

Даже самая поверхностная интерпретация полученных данных позволяет предположить, что метаболиты, выделяемые фибробластами, *in vitro* отражают активность определенных процессов в клетках *in vivo*.

■ ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФИБРОБЛАСТОВ

Ограничение калорий является научно доказанным методом задержки старения у широкого круга видов, включая человека [32], подчеркивающим важность энергетического метаболизма как ключевого регулятора старения. Имеются убедительные данные,

подтверждающие мнение о том, что изменение активности углеводного метаболизма играет определенную роль в этом процессе: активность некоторых гликолитических ферментов, таких как гексокиназа, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа, фосфоглицераткиназа, фосфоглицератмутаза и лактатдегидрогеназа, увеличивается в стареющих фибробластах человека [30]; снижается активность некоторых ферментов цикла трикарбоновых кислот, таких как аконитаза и альфа-кетоглутаратдегидрогеназа, в то время как активность изоцитратдегидрогеназы увеличивается в стареющих митохондриях почек мыши [31]; снижается активность малат-аспартатного челнока в стареющих фибробластах человека [30]. Примечательно, что в контексте последнего наблюдения активация компонентов малат-аспартатной челночной системы увеличивает продолжительность жизни у дрожжей [32].

Цитозольная малатдегидрогеназа человека (МДГ1) является компонентом малат-аспартатной челночной системы, которая катализирует восстановление оксалоацетата до малата с помощью переносчика НАД. После импорта в митохондрию малат окисляется до оксалоацетата с восстановлением НАД до НАДН митохондриальной малатдегидрогеназой (МДГ2). Суммарный эффект описываемой челночной системы заключается в транслокации восстановленных эквивалентов, образующихся при гликолизе, в митохондрии для генерации АТФ посредством окислительного фосфорилирования.

Возможность того, что цитозольная МДГ1 человека играет определенную роль в клеточном старении, подтверждается рядом сообщений. В молодых клетках человека МДГ, по-видимому, ассоциируется с p36 — регулятором активности МДГ, позволяющим цитозольному МДГ функционировать как челночный фермент; в стареющих клетках человека, напротив, МДГ, по-видимому, диссоциирован с p36, что отключает фермент, не позволяя ему направить поток водорода из цитозоли в митохондрии [33–36].

В исследовании S. Lee и соавт. [38] показано, что нокдаун МДГ1 индуцирует клеточное старение в фибробластах человека, тогда как нокдаун МДГ2 не влияет на старение. МДГ1 действует как ключевой регулятор клеточного старения через свою роль в окислении НАДН и последующей модуляции активности АМФ-активированной протеинкиназы и сиртуина-1.

Примечательно, что изменения в активности МДГ1 связаны с рядом заболеваний, в том числе боковым амиотрофическим склерозом, сахарным диабетом, шизофренией и дилатационной кардиомиопатией [39]. Считается, что ингибирование МДГ1 в раковых клетках может быть многообещающей терапией опухолевых заболеваний, поскольку активация клеточного старения является проверенной стратегией для необратимой остановки клеточного цикла [40].

В другом исследовании [41] диплоидные фибробласты человека, культивируемые *in vitro*, подверглись ограниченному количеству клеточных делений, известному как репликативное старение [42]. Репликативное старение использовано в качестве клеточной модели для изучения механизма старения. Для идентификации

молекулярных изменений в стареющих фибробластах были выбраны высокопроизводительные подходы транскриптомики и протеомики. Протеомное профилирование дифференциально экспрессированных белков в молодых и старых фибробластах проводилось с использованием различных методов, таких как двумерный гель-электрофорез (2DGE), iTRAQ-маркировка, двумерный дифференциальный гель-электрофорез (2D-DIGE). Отмечено, что экспрессия белка МДГ2 была выше в стареющих клетках, чем в молодых. Хотя МДГ2 не может напрямую регулировать клеточное старение, он все же может влиять на энергетический метаболизм, так как является частью малат-аспартатного челнока. Повышение уровня белка МДГ2 позволяет предположить, что усиление активности данного фермента способствует выживанию стареющих клеток, увеличивая интенсивность углеводного обмена.

Недавно было обнаружено, что добавление пирувата индуцирует пролиферацию фибробластов посредством НАД⁺-зависимого синтеза аспартата в моделях остановки клеточного цикла, вызванных митохондриальной дисфункцией, и защищает фибробласты легких от старения путем увеличения соотношения НАД⁺/НАДН [43–45]. Однако физиологическая функция пирувата, лежащая в основе его протекторной роли в нормальных условиях, остается неизвестной.

В одном из исследований была показана роль пирувата в дермальных фибробластах человека в нормальных условиях [46]. Фибробласты культивировали в присутствии (Пир⁺) или отсутствии (Пир⁻) 1 мМ пирувата в течение 12 дней. Функциональным следствием лишения пирувата в культуральных средах было значительное снижение пролиферации фибробластов с 4-го дня. Кроме того, в Пир-клетках наблюдалось накопление клеток в фазе G2/M и повышение p53. Индуцированное депривацией пирувата старение фибробластов было определено на основе увеличения активности β-галактозидазы, снижения уровня внутриклеточного белка группы высокой подвижности B1.

Кроме того, морфология митохондрий Пир-фибробластов была изменена с линейной на круглую форму. Эти данные позволяют предположить, что отсутствие пирувата вызывает увеличение содержания аномальных митохондрий, которые производят меньше АТФ.

Сообщалось, что пируват необходим для митофагии — нормального процесса утилизации митохондрий — посредством стабилизации PINK1 [47]. При анализе содержания митохондрий в клетках Пир⁺ и Пир⁻ с использованием зеленого красителя Mitotracker было установлено их увеличение примерно в четыре раза при отсутствии пирувата, что позволяет предположить в качестве причины — дефект митохондриального клиренса — митофагии.

Для определения влияния пирувата на старение кожи человека использовали модель кожного эквивалента, которая близко имитирует *in vivo* кожу человека, культивируемую в присутствии или отсутствии пирувата в течение 7 дней после контакта с воздухом. Гистологический анализ показал, что эпидермис, включая роговой слой, у

Пир- был тоньше, чем у Пир+. Несмотря на то что морфология и количество кожных клеток существенно не изменились, количество β -галактозидаз-положительных клеток, связанных со старением, увеличилось, а соотношение НАД+/НАДН в дерме Пир- уменьшилось по сравнению с дермой Пир+. Более того, уровень матричной металлопротеиназы-1, известной как фибробластная коллагеназа, и SASP были заметно повышены, а аномальные коллагеновые волокна были увеличены в дерме Пир-, как это описано для пожилой кожи [48], что указывает на то, что пируват также защищает от старения дермальные фибробласты.

В недавно опубликованном исследовании была показана выраженная антиоксидантная роль пирувата на культуре фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток [49]. Фибробласты человека (линия клеток Hs27) и эмбриональные стволовые клетки (линия клеток HUES3) подвергались воздействию возрастающих концентраций различных окислительных стресс-индуцирующих агентов: перекиси водорода, трет-бутил гидроксида и ротенона, в разные периоды времени: 1 час, 24 часа и 72 часа. Жизнеспособность клеток анализировалась методом измерения флуоресцентной активности реагента AlamarBlue. Все окислительные агенты, вызывающие стресс, имели кумулятивный эффект, зависящий от времени. Другие исследуемые антиоксиданты показали четкую кривую токсичности в обоих типах клеток, за исключением пирувата, который оказался не токсичен для соматических клеток. Защитное действие антиоксидантов впервые было оценено в фибробластах, подвергшихся воздействию повышенных концентраций перекиси водорода в течение 72 часов. Пируват показал важный дозозависимый защитный эффект, способный нейтрализовать токсичность H_2O_2 до концентрации в 500 раз выше нормы. Все исследованные антиоксиданты показали частичную защиту только от некоторых прооксидантных агентов, в то время как пируват — от всех перечисленных.

Было исследовано антиоксидантное действие пирувата на физиологию митохондрий на клетках-фибробластах человека. Для этого использовали MitoTracker Зеленый

для локализации всех митохондрий в клетке, MitoTracker Оранжевый — для того, чтобы локализовать митохондрии с высоким мембранным потенциалом, а Hoechst 33342 — для локализации ядер. При обработке фибробластов различными прооксидантными агентами в соответствии с распределением митохондрий с высоким мембранным потенциалом можно было наблюдать три различных паттерна окрашивания: равномерное цитоплазматическое распределение в здоровых клетках, пери-ядерное распределение в поврежденных клетках и отсутствие флуоресценции в мертвых клетках. Эффект пирувата проявлялся в виде защиты от потери мембранного потенциала митохондрии, но не в случае окислительного стресса, вызванного ТГБ. Также пируват способен активировать синтез генов, ответственных за нормализацию свободно-радикальных процессов.

Что касается лактата, его влияние на пролиферативный потенциал фибробластов оказалось прямо противоположным [50]. Показано, что растущий в культуре фибробласт синтезирует и высвобождает лактат, способствуя усилению свободно-радикальных процессов через взаимодействие с хелатными комплексами железа. Взаимосвязь между лактатом и свободными радикалами заключается в реакции Фентона (реакция пероксида водорода с ионами железа), при которой лактат способствует комплексообразованию ионов железа в диапазоне физиологического pH в присутствии перекиси водорода. Увеличение содержания лактата и железа будет способствовать более выраженному протеканию названных процессов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фибробласты представляют собой универсальную биологическую модель для изучения *in vitro* динамических молекулярных регуляторных процессов, лежащих в основе роста и пролиферации клеток, метаболизма и трансдукции внутри- и внеклеточных сигналов. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(5):392-401. doi: 10.1038/nrc1877
2. Parsonage G, Filer AD, Haworth O, et al. A stromal address code defined by fibroblasts. *Trends in Immunology*. 2005;26(3):150-156. doi: 10.1016/j.it.2004.11.014
3. Driskell RR, Watt FM. Understanding fibroblast heterogeneity in the skin. *Trends in Cell Biology*. 2015;25(2):92-99. doi: 10.1016/j.tcb.2014.10.001
4. Camelliti P, Borg T, Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. *Cardiovascular Research*. 2005;65(1):40-51. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.08.020
5. Ramos C, Montañó M, García-Alvarez Jorge, et al. Fibroblasts from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Normal Lungs Differ in Growth Rate, Apoptosis, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases Expression. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2001;24(5):591-598. doi: 10.1165/ajrcmb.24.5.4333
6. Pascal RR, Kaye GI, Lane MN. Colonic Pericryptal Fibroblast Sheath: Replication, Migration, and Cytodifferentiation of a Mesenchymal Cell System in Adult Tissue. *Gastroenterology*. 1968;54(5):835-851. doi: 10.1016/s0016-5085(68)80155-6
7. Kühl U, Öcalan M, Timpl R, et al. Role of muscle fibroblasts in the deposition of type-IV collagen in the basal lamina of myotubes. *Differentiation*. 1984;28(2):164-172. doi: 10.1111/j.1432-0436.1984.tb00279.x
8. Castor CW, Prince RK, Dorstewitz EL. Characteristics of human "fibroblasts" cultivated in vitro from different anatomical sites. *Laboratory Investigation*. 1962;11:703-713.
9. Rinn JL, Bondre C, Gladstone HB, et al. Anatomic Demarcation by Positional Variation in Fibroblast Gene Expression Programs. *PLoS Genetics*. 2006;2(7). doi: 10.1371/journal.pgen.0020119
10. Rinn JL, Wang JK, Allen N, et al. A dermal HOX transcriptional program regulates site-specific epidermal fate. *Genes & Development*. 2008;22(3):303-307. doi: 10.1101/gad.1610508
11. Houzelstein D, Chéraud Y, Auda-Boucher G, et al. The expression of the homeobox gene Msx1 reveals two populations of dermal progenitor cells originating from the somites. *Development*. 2000;127(10):2155-2164.

12. Bayat A, Arscott G, Ollier W, et al. Description of site-specific morphology of keloid phenotypes in an Afrocaribbean population. *British Journal of Plastic Surgery*. 2004;57(2):122-133. doi: 10.1016/j.bjps.2003.11.009
13. Wong VW, Rustad KC, Akaishi S, et al. Focal adhesion kinase links mechanical force to skin fibrosis via inflammatory signaling. *Nature Medicine*. 2011;18(1):148-152. doi: 10.1038/nm.2574
14. Paquet-Fifield S, Schlüter H, Li A, et al. A role for pericytes as microenvironmental regulators of human skin tissue regeneration. *Journal of Clinical Investigation*. March 2009. doi: 10.1172/jci38535
15. Dulauroy S, Carlo SED, Langa F, et al. Lineage tracing and genetic ablation of ADAM12 perivascular cells identify a major source of profibrotic cells during acute tissue injury. *Nature Medicine*. 2012;18(8):1262-1270. doi: 10.1038/nm.2848
16. Rodemann HP, Muller GA, Knecht A, et al. Fibroblasts of rabbit kidney in culture. I. Characterization and identification of cell-specific markers. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1991;261(2). doi: 10.1152/ajprenal.1991.261.2.f283
17. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-Fibroblast Interactions in Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(5):998-1008. doi: 10.1038/sj.jid.5700786
18. Kessler D, Dethlefsen S, Haase I, et al. Fibroblasts in Mechanically Stressed Collagen Lattices Assume a "Synthetic" Phenotype. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(39):36575-36585. doi: 10.1074/jbc.m101602200
19. Donati G, Proserpio V, Lichtenberger BM, et al. Epidermal Wnt/ β -catenin signaling regulates adipocyte differentiation via secretion of adipogenic factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(15). doi: 10.1073/pnas.1312880111
20. Mastrogiannaki M, Lichtenberger BM, Reimer A, et al. β -Catenin Stabilization in Skin Fibroblasts Causes Fibrotic Lesions by Preventing Adipocyte Differentiation of the Reticular Dermis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(6):1130-1142. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.036
21. Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, et al. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- β -mediated fibrosis. *Nature Communications*. 2012;3(1). doi: 10.1038/ncomms1734
22. He W, Dai C, Li Y, Zeng G, Monga SP, Liu Y. Wnt/ β -Catenin Signaling Promotes Renal Interstitial Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(4):765-776. doi: 10.1681/asn.2008060566
23. Chilosi M, Poletti V, Zamò A, et al. Aberrant Wnt/ β -Catenin Pathway Activation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The American Journal of Pathology*. 2003;162(5):1495-1502. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64282-4
24. Calvo F, Ege N, Grande-Garcia A, et al. Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodelling is required for the generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts. *Nature Cell Biology*. 2013;15(6):637-646. doi: 10.1038/ncb2756
25. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, et al. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Experimental Dermatology*. 2002;11(5):398-405. doi: 10.1034/j.1600-0625.2002.110502.x
26. Mine S, Fortunel NO, Pigeon H, Asselineau D. Aging Alters Functionally Human Dermal Papillary Fibroblasts but Not Reticular Fibroblasts: A New View of Skin Morphogenesis and Aging. *PLoS ONE*. 2008;3(12). doi: 10.1371/journal.pone.0004066
27. Rognoni E, Gomez C, Pisco AO, et al. Inhibition of β -catenin signalling in dermal fibroblasts enhances hair follicle regeneration during wound healing. *Development*. 2016;143(14):2522-2535. doi: 10.1242/dev.131797
28. McKay ND, Robinson B, Brodie R, Rooke-Allen N. Glucose transport and metabolism in cultured human skin fibroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1983;762(2):198-204. doi: 10.1016/0167-4889(83)90071-x
29. Diamond I, Legg A, Schneider JA, Rozengurt E. Glycolysis in quiescent cultures of 3T3 cells. Stimulation by serum, epidermal growth factor, and insulin in intact cells and persistence of the stimulation after cell homogenization. *Journal of biological chemistry*. 1978;253(3):866-871.
30. Schneider JA, Diamond I, Rozengurt E. Glycolysis of quiescent cultures of 3T3 cells. Addition of serum, epidermal growth factor, and insulin increases the activity of phosphofructokinase in a protein synthesis-independent manner. *Journal of biological chemistry*. 1978;253(3):872-877.
31. Antoshechkin A, Tatur V, Perevezentseva O, Maximova L. Determination of human fibroblasts metabolism in vitro by gas chromatography-mass spectrometry of cell-excreted metabolites. *Analytical Biochemistry*. 1988;169(1):33-40. doi: 10.1016/0003-2697(88)90253-9
32. Yu BP. Why calorie restriction would work for human longevity. *Biogerontology*. 2006;7(3):179-182. doi: 10.1007/s10522-006-9009-y
33. Zwierschke W, Mazurek S, Stöckl P, et al. Metabolic analysis of senescent human fibroblasts reveals a role for AMP in cellular senescence. *Biochemical Journal*. 2003;376(2):403-411. doi: 10.1042/bj20030816
34. Zhao L, Jia Y, Yan D, et al. Aging-related changes of triose phosphate isomerase in hippocampus of senescence accelerated mouse and the intervention of acupuncture. *Neuroscience Letters*. 2013;542:59-64. doi: 10.1016/j.neulet.2013.03.002
35. Ziegler DV, Wiley CD, Velarde MC. Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging. *Aging Cell*. 2014;14(1):1-7. doi: 10.1111/ace.12287
36. Yarian CS, Toroser D, Sohal RS. Aconitase is the main functional target of aging in the citric acid cycle of kidney mitochondria from mice. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2006;127(1):79-84. doi: 10.1016/j.mad.2005.09.028
37. Easlon E, Tsang F, Skinner C, et al. The malate-aspartate NADH shuttle components are novel metabolic longevity regulators required for calorie restriction-mediated life span extension in yeast. *Genes & Development*. 2008;22(7):931-944. doi: 10.1101/gad.1648308
38. Lee S-M, Dho SH, Ju S-K, et al. Cytosolic malate dehydrogenase regulates senescence in human fibroblasts. *Biogerontology*. 2012;13(5):525-536. doi: 10.1007/s10522-012-9397-0
39. Mali Y, Zisapels N. Gain of interaction of ALS-linked G93A superoxide dismutase with cytosolic malate dehydrogenase. *Neurobiology of Disease*. 2008;32(1):133-141. doi: 10.1016/j.nbd.2008.06.010
40. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular Senescence in Cancer and Aging. *Cell*. 2007;130(2):223-233. doi: 10.1016/j.cell.2007.07.003
41. Tan J-K, Jaafar F, Makpol S. Proteomic profiling of senescent human diploid fibroblasts treated with gamma-tocotrienol. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2018;18(1). doi: 10.1186/s12906-018-2383-6
42. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(21):10114-10118. doi: 10.1073/pnas.89.21.10114
43. Birsoy K, Wang T, Chen WW, et al. An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. *Cell*. 2015;162(3):540-551. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.016
44. Sullivan LB, Gui DY, Hosios AM, et al. Supporting Aspartate Biosynthesis Is an Essential Function of Respiration in Proliferating Cells. *Cell*. 2015;162(3):552-563. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.017
45. Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, et al. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell Metabolism*. 2016;23(2):303-314. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.011
46. Kim JY, Lee SH, Bae I-H, et al. Pyruvate Protects against Cellular Senescence through the Control of Mitochondrial and Lysosomal Function in Dermal Fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(12):2522-2530. doi: 10.1016/j.jid.2018.05.033
47. Park S, Kim K, Bae IH, et al. TIMP3 is a CLOCK-dependent diurnal gene that inhibits the expression of UVB-induced inflammatory cytokines in human keratinocytes. *The FASEB Journal*. 2018;32(3):1510-1523. doi: 10.1096/fj.201700693r
48. Fligel SE, Varani J, Datta SC, et al. Collagen Degradation in Aged/Photodamaged Skin In Vivo and After Exposure to Matrix Metalloproteinase-1 In Vitro. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;120(5):842-848. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12148.x
49. Ramos-Ibeas P, Barandalla M, Colleoni S, Lazzari G. Pyruvate antioxidant roles in human fibroblasts and embryonic stem cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2017;429(1-2):137-150. doi: 10.1007/s11010-017-2942-z
50. Wagner S, Hussain MZ, Hunt TK, et al. Stimulation of fibroblast proliferation by lactate-mediated oxidants. *Wound Repair and Regeneration*. 2004;12(3):368-373. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.012315.x

Правила публикации авторских материалов в журнале «Наука и инновации в медицине»

I. Виды рукописей, которые принимает журнал

Оригинальная статья. Объем рукописи – от 2500 до 3500 слов (не включая источники литературы – до 15 источников, а также подписи к рисункам и таблицы).

Обзор литературы – до 4500 слов (не включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы. Обзоры литературы должны базироваться на источниках **не старше 5 лет**.

Текст печатается на листе формата A4, размер шрифта – 12 pt, интервал между строками – 1,5, поля 2 см со всех сторон. При обработке материала используется система единиц СИ.

II. Оформление метаданных

Сведения оформляются на русском и на английском языках.

На русском языке.

1. УДК. Указывается в верхнем левом углу.

2. Название статьи – пишется с прописной буквы, без переносов, выделяется полужирным шрифтом, в конце точка не ставится. Например:

Минилапаратомный доступ под интраоперационной ультразвуковой навигацией

3. Инициалы и фамилии авторов: И.А. Иванов¹, Р.Р. Петров²

4. Полное название учреждения(ий), из которого(ых) вышла рукопись, указываются город и страна. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и перед названиями учреждений. Например: ¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

5. Резюме. В оригинальной статье резюме должно быть **структурированным**, содержать 5 разделов (*Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова*) и не превышать 300 слов. В обзорной статье резюме должно быть кратким (до 150 слов) и неструктурированным: приводятся описание работы и ключевые слова. Количество ключевых слов не должно превышать 6, пишутся маленькими (строчными) буквами.

6. Конфликт интересов. Если конфликта интересов нет, то указывается: **Конфликт интересов: не заявлен**.

7. Сведения об авторах

а) фамилия и инициалы (очередность авторов указывается в соответствии с очередностью в статье); б) звания и должности (используются сокращения: к.м.н., д.м.н.; указываются должность и полное название кафедры/отделения/лаборатории); в) ORCID (для всех авторов!).

8. Автор для переписки. Указываются ФИО полностью, почтовый адрес с индексом, электронная почта, телефон.

9. Список сокращений. Сокращения должны соответствовать общепринятым в научной литературе нормам. В список включаются сокращения, используемые автором 3 и более раз. Например: АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

На английском языке.

1. Название статьи – пишется с прописной буквы, без переносов, выделяется полужирным шрифтом, в конце точка не ставится. Например:

Minilaparotomic access under intraoperative ultrasound navigation

2. ФИО авторов: Ivan I. Ivanov¹, Petr P. Petrov²

3. Название учреждения(ий), из которого(ых) вышла рукопись, указываются город и страна. Организационно-правовая форма (ФГБОУ и т.д.) на английский язык не переводится. Например: ¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

4. Abstract. В оригинальной статье резюме должно быть **структурированным**, содержать 5 разделов (*Objective, Material and methods, Results, Conclusion, Keywords*). Разделы оформляются каждый с отдельной строки, выделяются полужирным шрифтом. В обзорной статье резюме должно быть кратким и неструктурированным: приводятся описание работы и ключевые слова.

5. Конфликт интересов. Если конфликта интересов нет, то указывается: **Conflict of interest: nothing to disclose**.

6. Information about authors

а) имя (полностью), первая буква отчества и фамилия;
б) звания и должности (к.м.н. и д.м.н. соответствует PhD); указываются должность и полное название кафедры/отделения/лаборатории;
в) ORCID (для всех авторов!).

7. Corresponding Author. Указываются ФИО полностью, почтовый адрес с индексом, электронная почта, телефон.

III. Оформление списка литературы

При формировании раздела **Литература / References** следует учитывать следующее.

1. Послестековый список источников составляется не в алфавитном порядке, **в порядке цитирования в рукописи**. В тексте дается ссылка на порядковый (строгий последовательный!) номер цитируемой работы в квадратных скобках [1] или [1, 2]. Каждая ссылка в списке – с новой строки (колонкой). Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

2. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также **на работы старше 10 лет**.

3. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов **до трех**, после чего для отечественных публикаций указывается *и др.*, для зарубежных – *et al.*

4. При описании статей из журналов выходные данные указываются в следующем порядке: фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указываются: фамилии и инициалы авторов, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

5. Авторы и названия русскоязычных журналов (если у журналов нет официального названия на английском языке) транслитерируются в системе BSI (British Standards Institution). Названия статей (и других работ) переводятся на английский язык. Русскоязычное описание работы указывается в квадратных скобках. Название журнала выделяется курсивом. В круглых скобках дается указание на русскоязычный характер источника (In Russ.).

6. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием. Ее можно узнать на сайте соответствующего издания либо в списке аббревиатур Index Medicus.

7. Включение в список литературы ссылок на авторефераты диссертаций и тезисы не разрешается. Ссылаться на материалы конференций, патенты, диссертационные исследования можно только при наличии действующего адреса в сети Интернет (дается в обязательном порядке).

8. У всех статей указываются **DOI** (точка в конце не ставится!), у всех книг **ISBN**.