

Наука и инновации В МЕДИЦИНЕ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Способ ликвидации
дефекта грудной стенки
после резекции
грудинно-ключичного
сочленения



Патогенетическое
значение CD3+CD56+
Т-лимфоцитов
при геморрагической
лихорадке с почечным
синдромом



Pathogenetic
significance
of CD3+CD56+
T-lymphocytes
in hemorrhagic fever
with renal syndrome



A method for eliminating
a chest wall defect
after the sternoclavicular
joint resection



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.

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»)

В журнале публикуются статьи
по следующим группам специальностей**:

3.1 клиническая медицина;

3.2 профилактическая медицина;

3.3 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.

Подписано в печать: 24.08.2023

Выход в свет 07.09.2023

Отпечатано: ООО «Типография Лесник».

ул. Сабировская, 37, г. Санкт-Петербург, Россия,
197183.

Тел.: +7 (812) 502-71-68.

Формат 60 × 90%. Печать офсетная.

Заказ № 23081658.

Цена свободная. Усл. печ. л. 9.

Тираж 250 экз.

*С 2015 г. СамГМУ – координатор
научно-образовательного медицинского
кластера «Нижневолжский»

 Это контент открытого доступа,
распространяемый по лицензии Creative Commons
Attribution License, которая разрешает неограниченное
использование, распространение и воспроизведение на
любом носителе при условии правильного цитирования
оригинальной работы. (CC BY 4.0)

© Самарский государственный
медицинский университет

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

Научный редактор

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

Ответственный секретарь

Бабанов С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Международная редакционная коллегия

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

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

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

Вико Л. (университет Жана Моне, Сент-Этьен, Франция)

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

Волова Л.Т. (СамГМУ, Самара, Россия)

Галати Дж. (госпиталь им. Святого Рафаэля, Милан, Италия)

Гонда К. (университет Земмельвайса, Будапешт, Венгрия)

Де Берардис Д. (госпиталь им. Джузеппе Мадзини, Терамо, Италия)

Де Соуза А. (муниципальный медицинский колледж, Мумбаи, Индия)

Дрекслер М. (университет Бен-Гуриона, Израиль)

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

Елисеев Ю.Ю. (СГМУ, Саратов, Россия)

Каганов О.И. (СамГМУ, Самара, Россия)

Камминг П. (клиника Бернского университета, Берн, Швейцария)

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)

Рыбцов С.А. (университет Эдинбурга, Великобритания)

Седаков И.Е. (ДонГМУ, Донецк, Россия)

Стефанидис А. (госпиталь Никеа, Пирей, Греция)

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

Суслин С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

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

Фаризон Ф. (университет Жана Моне, Сент-Этьен, Франция)

Фунтулакис К. (университет Аристотеля, Салоники, Греция)

Шапкин Ю.Г. (СГМУ, Саратов, Россия)

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

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

Щепин В.О. (Национальный НИИ общественного здоровья, Москва, Россия)

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.

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 Chapayevskaya 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

Signed for printing: 24.08.2023

Publication 07.09.2023

Printed by: Lesnik Typography LLC.

37 Sabirovskaya st., St. Petersburg,
Russia, 197183.

Tel.: +7 (812) 502-71-68.

Order: 23081658.

Free price. Circulation 250 copies.

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

 This is an open access content
distributed under the Creative Commons Attribution
License Which permits unrestricted use, distribution,
and reproduction in any medium, provided the
original work is properly cited. (CC BY 4.0)

© Samara State Medical University

Editor-in-Chief

Aleksandr V. Kolsanov (SamSMU, Samara, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

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

Igor L. Davydkin (SamSMU, Samara, Russia)

Science Editor

Irina A. Zolotovskaya (SamSMU, Samara, Russia)

Executive Secretary

Sergei A. Babanov (SamSMU, Samara, Russia)

International Editorial Board

Ivan M. Bairikov (SamSMU, Samara, Russia)

Erbol Z. Bektukhambetov (ZKMU, Aktobe, Kazakhstan)

Yurii V. Belov (Petrovsky Russian Research

Centre of Surgery, Moscow, Russia)

Laurence Vico (University Jean Monnet, Saint-Étienne, France)

Denis V. Vinnikov (KazNMU, Almaty, Kazakhstan)

Larisa T. Volova (SamSMU, Samara, Russia)

Giuseppe Galati (Hospital San Raffaele, Milan, Italy)

Kseniya Gonda (Sемmelweis University, Budapest, Hungary)

Domenico De Berardis (Mazzini Hospital, Teramo, Italy)

Avinash De Sousa (Municipal Medical College, Mumbai, India)

Michael Drexler (Ben-Gurion University, Israel)

Dmitrii V. Duplyakov (SamSMU, Samara, Russia)

Yurii Yu. Eliseev (SSMU, Saratov, Russia)

Oleg I. Kaganov (SamSMU, Samara, Russia)

Paul Cumming (Bern University Hospital, Bern, Switzerland)

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 Likhthenberg (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)

Darya N. Podlekareva (University of Copenhagen, Denmark)

Stanislav A. Rybtsov (University of Edinburgh, United Kingdom)

Igor E. Sedakov (DonSMU, Donetsk, Russia)

Alexandros Stefanidis (General Hospital of Nikea, Piraeus, Greece)

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

Sergei A. Suslin (SamSMU, Samara, Russia)

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

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

Konstantinos Fountoulakis (Aristotle University of Thessaloniki,
Thessaloniki, Greece)

Yurii G. Shapkin (SSMU, Saratov, Russia)

Nazira Kh. Sharafutdinova (BSMU, Ufa, Russia)

Aleksandr T. Shchastnyi (VSMU, Vitebsk, Belarus)

Vladimir O. Shchepin (National Research Institute
of Public Health, Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА	HUMAN ANATOMY
И.В. Митрофанова, Е.Д. Луцай, Е.Н. Сирик Особенности анатомического строения плаценты человека при беременности после экстракорпорального оплодотворения	148 Irina V. Mitrofanova, Elena D. Lutsai, Elizaveta N. Sirik Specific features of human placenta anatomy in pregnancy achieved by in vitro fertilization
В.Н. Морозов Морфологические особенности щитовидной железы крыс после нанесения дефекта в большеберцовых костях	154 Vitalii N. Morozov Morphological features of the rat's thyroid gland after application of defect in the tibiae
В.Н. Николенко, А.С. Мошкин, М.А. Халилов Результаты оценки изменения гемодинамики на уровне позвоночных артерий и вен при проведении функциональных проб по данным УЗИ	159 Vladimir N. Nikolenko, Andrei S. Moshkin, Maksud A. Khalilov Analysis of hemodynamic changes in vertebral arteries and veins during functional tests with ultrasound monitoring
С.Н. Чемидронов, А.В. Колсанов, Г.Н. Суворова Ультразвуковая организация мышечной ткани мышцы, поднимающей задний проход человека	165 Sergei N. Chemidronov, Aleksandr V. Kolsanov, Galina N. Suvorova Human levator ani muscular tissue ultrastructural organization
ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ	GERONTOLOGY AND GERIATRICS
Н.В. Шарашкина, Н.М. Воробьева, И.В. Пермикина, Е.В. Селезнева, Л.Н. Овчарова, Е.Е. Попов, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева Инструментальная зависимость в повседневной жизни и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ	169 Natalya V. Sharashkina, Natalya M. Vorobyeva, Irina V. Permikina, Elena V. Selezneva, Liliya N. Ovcharova, Evgenii E. Popov, Yuliya V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva Dependence in instrumental activities of daily living and its associations with other geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPT
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ	INFECTIOUS DISEASES
М.Ф. Иванов, Д.Ю. Константинов, И.П. Балмасова, А.Ю. Улитина Патогенетическое значение CD3+CD56+ Т-лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом	176 Mikhail F. Ivanov, Dmitrii Yu. Konstantinov, Irina P. Balmasova, Alina Yu. Ulitina Pathogenetic significance of CD3+CD56+ T-lymphocytes in hemorrhagic fever with renal syndrome
НЕВРОЛОГИЯ	NEUROLOGY
Л.А. Репина, Т.В. Романова, И.Е. Повереннова, А.Х. Муртазина Прогностическая модель исхода ишемического инсульта	181 Lidiya A. Repina, Tatyana V. Romanova, Irina E. Poverennova, Aliya Kh. Murtazina A prognostic model for ischemic stroke outcome
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION AND SOCIOLOGY OF HEALTH
С.А. Палевская, А.В. Гуцин, М.К. Блашенцев Технологии расчета и визуализации статистики распространенности и заболеваемости на примере сведений о полипозном риносинусите в Самарской области	189 Svetlana A. Palevskaya, Andrei V. Gushchin, Mikhail K. Blashentsev Technologies for calculating and visualizing statistics on prevalence and incidence on the example of information about polypous rhinosinusitis in the Samara region
ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	ONCOLOGY, RADIATION THERAPY
Р.Д. Андреева, Р.С. Низамова, М.О. Воздвиженский, О.В. Журкина, Р.М. Исаргапов Активное наблюдение больных при раке предстательной железы низкого и промежуточного риска	198 Ramilya D. Andreeva, Rumiya S. Nizamova, Mikhail O. Vozdvizhensky, Olga V. Zhurkina, Ruslan M. Isargapov Active surveillance of patients with low and intermediate risk prostate cancer
О.И. Каганов, Ю.Г. Логинова, А.А. Морятков, С.В. Козлов Применение рамановской спектроскопии для неинвазивной оптической диагностики новообразований кожи	205 Oleg I. Kaganov, Yuliya G. Loginova, Aleksandr A. Moryatov, Sergei V. Kozlov Raman spectroscopy in noninvasive optical diagnostics of skin neoplasms
ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY
Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, С.Л. Аджихметова Влияние сухого экстракта листьев омелы белой на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации	210 Dmitrii I. Pozdnyakov, Anastasiya A. Vihor', Similla L. Adzhiahmetova The effect of dry extract of white mistletoe leaves on the change of vasodilation function of the cerebral vascular endothelium in rats with chronic alcohol intoxication
ФТИЗИАТРИЯ	PHTHISIATRY
Н.С. Красненкова, Л.А. Барышников, М.Н. Кабаева, М.Б. Петров, Н.А. Воекова Реализация комплексного подхода с обязательным компонентом психологического сопровождения в лечении больных туберкулезом в противотуберкулезных медицинских организациях Самарской области	215 Nataliya S. Krasnenkova, Lada A. Baryshnikova, Mariya N. Kabaeva, Mikhail B. Petrov, Natalya A. Voekova An integrated treatment approach including an obligatory component of psychological support to patients with tuberculosis in the anti-tuberculosis medical organizations of the Samara region
ХИРУРГИЯ	SURGERY
М.А. Медведчиков-Ардия, Е.А. Корымасов, А.С. Бенян, С.Д. Родин Способ ликвидации дефекта грудной стенки после резекции грудинно-ключичного сочленения	220 Mikhail A. Medvedchikov-Ardiya, Evgenii A. Korymasov, Armen S. Benyan, Sergei D. Rodin A method for eliminating a chest wall defect after the sternoclavicular joint resection

УДК 611.013.85:618.2-02:618.177-089.888.11
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-148-153



Особенности анатомического строения плаценты человека при беременности после экстракорпорального оплодотворения

© И.В. Митрофанова, Е.Д. Луцай, Е.Н. Сирик

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России
(Оренбург, Россия)

Аннотация

Цель – оценить качественные и количественные морфологические характеристики плацент у беременных после экстракорпорального оплодотворения, полученных в пренатальном периоде и после рождения.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование индивидуальных карт беременных и родильниц, рассмотрены основные параметры хориона и плаценты при ультразвуковых исследованиях I, II, III триместров. Критерии включения пациенток в исследование: одноплодная беременность, роды в сроке 37–41 неделя. Тип вспомогательных репродуктивных технологий и способ родоразрешения не учитывались. Все пациентки были разделены на 2 группы: 1 – первый период зрелого возраста, 2 – второй период зрелого возраста. После родов была проведена морфометрия плацент, рассматривались форма, диаметр, вес, толщина плаценты, место прикрепления и длина пуповины, тип ветвления сосудов.

Результаты. 1. Ультразвуковые характеристики анатомии плаценты при беременности после ЭКО в целом соответствуют норме и не имеют каких-либо особенностей.

2. Патологическое расположение хориона в полости матки в первом триместре беременности характеризуется фактором риска – старшей возрастной группой.

3. Вес плаценты при доношенной беременности после ЭКО выше, чем вес плаценты в норме, ее средняя площадь больше за счет уменьшения толщины.

4. Большая доля патологического (оболочечного) прикрепления пуповины может приводить к более частым осложнениям беременности – острой фетоплацентарной недостаточности.

Ключевые слова: плацента, экстракорпоральное оплодотворение, морфология.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Митрофанова И.В., Луцай Е.Д., Сирик Е.Н. Особенности анатомического строения плаценты человека при беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):148-153. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-148-153

Сведения об авторах

Митрофанова И.В. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии.

ORCID: 0000-0002-8470-9134

E-mail: iv.mitrofanova@mail.ru

Луцай Е.Д. – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека.

ORCID: 0000-0002-7401-6502 E-mail: elut@list.ru

Сирик Е.Н. – студентка 4 курса лечебного факультета.

ORCID: 0000-0001-8145-3105 E-mail: Elizaveta.sirik@mail.ru

Автор для переписки

Митрофанова Ирина Владимировна

Адрес: ул. Чкалова, 32/1, кв. 73, г. Оренбург, Россия, 460000.

E-mail: iv.mitrofanova@mail.ru

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии;

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

Рукопись получена: 25.05.2023

Рецензия получена: 07.06.2023

Решение о публикации принято: 22.06.2023

Specific features of human placenta anatomy in pregnancy achieved by in vitro fertilization

© Irina V. Mitrofanova, Elena D. Lutsai, Elizaveta N. Sirik

Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Abstract

Aim – to evaluate the qualitative and quantitative morphological characteristics of placentas of pregnant women after in vitro fertilization (IVF) registered in the prenatal period and after birth.

Material and methods. The retrospective study of medical records of pregnant and puerperia women focused on the chorion and placenta parameters registered by ultrasound examinations in the I, II, III trimesters. The patients' inclusion criteria were singleton pregnancy and birth at 37–41 weeks' gestation. The types of assisted reproductive technologies and delivery were not specified in this study. The patients were divided into 2 groups according to their age: 1 Group – I period of adulthood, 2 Group – II period of adulthood. The postpartum placenta morphometry included

registration of shape, diameter, weight, thickness of the placenta, the place of attachment and length of the umbilical cord, the type of vessels branching.

Results. 1. The ultrasound characteristics of the placenta anatomy during pregnancy achieved by IVF are generally normal and do not have specific features.

2. The pathological location of the chorion in the uterine cavity in the first trimester of pregnancy is characterized by a risk factor – the older age group.

3. The weight of the placenta during full-term pregnancy after in vitro fertilization is higher than normal, its average area is larger due to a decrease in thickness.

4. A large proportion of pathological (sheath) attachment of the umbilical cord can lead to more frequent complications of pregnancy – acute placental insufficiency.

Keywords: placenta, in vitro fertilization, morphology.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Mitrofanova IV, Lutsai ED, Sirik EN. **Specific features of human placenta anatomy in pregnancy achieved by in vitro fertilization.** *Science and Innovations in Medicine.* 2023;8(3):148-153. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-148-153

Сведения об авторах

Irina V. Mitrofanova – assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology.

ORCID: 0000-0002-8470-9134

E-mail: iv.mitrofanova@mail.ru

Elena D. Lutsai – PhD, Professor, Department of Human Anatomy.

ORCID: 0000-0002-7401-6502 E-mail: elut@list.ru

Elizaveta N. Sirik – a 4th-year medical student. ORCID: 0000-0001-8145-3105

E-mail: Elizaveta.sirik@mail.ru

Corresponding Author

Irina V. Mitrofanova

Address: apt. 73, 32/1 Chkalova st., Orenburg, Russia, 460000.

E-mail: iv.mitrofanova@mail.ru

Received: 25.05.2023

Revision Received: 07.06.2023

Accepted: 22.06.2023

■ ВВЕДЕНИЕ

Благодаря использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), к настоящему времени во всем мире родилось более 6,5 млн человек [1]. ВРТ все шире используются при лечении различных форм бесплодия, а количество процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) ежегодно увеличивается.

Успешное решение проблем, связанных с диагностикой и лечением бесплодия, привело к постановке новых задач, поскольку целью лечения бесплодия является не только наступление беременности, но в первую очередь рождение здоровых детей при сохранении здоровья женщины.

Несмотря на успешный 40-летний опыт использования ЭКО, до сих пор остается нерешенным вопрос о том, можно ли считать наступившую в результате ЭКО беременность физиологической, то есть идентичной спонтанно наступившей беременности, либо следует рассматривать ее как беременность с ожидаемым более высоким риском развития акушерских осложнений в различные сроки гестации [2, 3]. На эти вопросы может дать ответ изучение морфологических характеристик плаценты, морфометрических характеристик плода и новорожденного у беременных после ЭКО.

Актуальным направлением патоморфологии и акушерства является изучение патогенеза нарушения прикрепления плаценты к стенке матки, которое представляет собой морфологическую основу многих акушерских осложнений [4]. Плацента является ключевым звеном в становлении развития и функционирования системы «мать – плацента – плод». Патология формы, ветвления сосудов, места прикрепления пуповины может привести к острой и хронической недостаточности фетоплацентарного комплекса [5]. Все эти осложнения впоследствии могут привести к тяжелому восстановлению в послеродовом периоде, нарушению репродуктивной функции, перинатальной или материнской смертности [6–8].

■ ЦЕЛЬ

Оценка качественной и количественной анатомии плаценты у женщин после ЭКО.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 22 женщины, беременность у которых наступила после ЭКО: из них 16 женщин первого периода зрелого возраста; 6 женщин второго периода зрелого возраста. В первый период зрелого возраста вошли женщины 18–35 лет, во второй период зрелого возраста воли женщины 36–42 лет. Для каждой группы проведено ретроспективное исследование учетных форм №111/у-20 «Индивидуальная медицинская карта

беременной и родильницы» и №096/у-20 «Медицинская карта беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (приказ Минздрава России от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"»)). По ним оценивались основные параметры хориона и плаценты при ультразвуковых исследованиях I, II, III триместров.

Критериями включения в исследование были одноплодная беременность, роды в сроке 37–41 неделя. Тип ВРТ и способ родоразрешения не учитывались.

Результаты первого ультразвукового скрининга оценивали согласно форме протокола скринингового ультразвукового исследования женщин в 11–14 недель беременности (приложение №7 к приказу Минздрава России от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"»)). По данному протоколу оценивалась преимущественная локализация хориона – передняя стенка матки, задняя стенка матки, дно матки, предлежание к внутреннему зеву матки.

Результаты второго и третьего ультразвуковых скринингов оценивали согласно протоколу скринингового ультразвукового исследования женщин в 19–21 неделю (приложение №9 к приказу Минздрава России от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"»)) либо схеме ультразвукового обследования беременной женщины (приказ Минздрава России от 28 декабря 2000 г. №457н «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», утратил силу с 1 января 2021 года). Во время оценки результатов ультразвукового исследования второго и третьего триместров рассматривались такие параметры, как толщина и структура плаценты, показатели кровотока в артерии пуповины (пульсационный индекс). Пульсационный индекс – отношение разницы максимальной систолической и максимальной диастолической скорости кровотока, полученной с помощью цветного доплеровского картирования. Пульсационный индекс является качественным показателем кровотока в пупочной артерии и отражает состояние резистентности периферической части сосудистого русла для данной артерии.

Вычислялся показатель интенсивности роста (ИР), при этом мы определяли, на какую величину в процентах от средней величины изменялась изучаемая величина (Д) за интересующий отрезок времени, по формуле: $ИР = (Д_2 - Д_1) / 0,5(Д_1 + Д_2) \times 100\%$, где $Д_2$ – среднее значение толщины плаценты при ультразвуковом исследовании в третьем

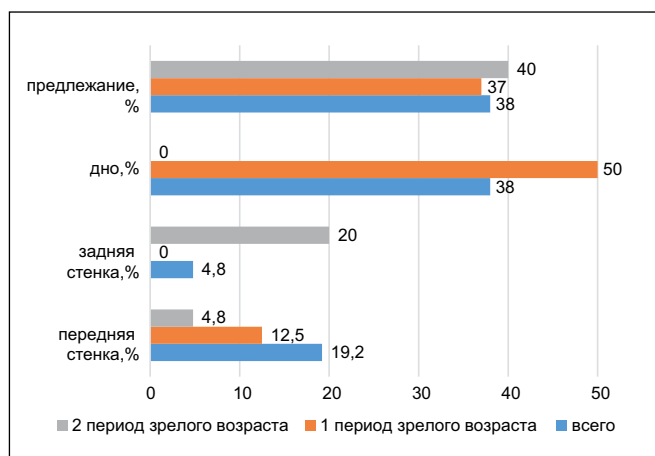


Рисунок 1. Варианты расположения хориона по результатам первого скрининга в сроке 11–14 недель беременности.

Figure 1. Options for the chorion location according to the first screening results in the period of 11–14 weeks.

триместре; Д1 – среднее значение толщины плаценты при ультразвуковом исследовании во втором триместре (В.В. Соколов, Е.В. Чаплыгина, Н.В. Соколова, 2005).

Все ультразвуковые исследования были проведены на базе медико-генетической консультации Оренбургской областной клинической больницы №2 на аппарате Voluson 10.0.

Морфологическая и количественная оценка плацент была проведена на базе патологоанатомического отделения Оренбургской областной клинической больницы №2. Для ее проведения были разработаны стандартные протоколы, которые включали в себя следующие характеристики: форма плаценты, тип ветвления сосудов, место прикрепления пуповины, вес плаценты, диаметр плаценты, длина пуповины. Плацентометрия осуществлялась с помощью электронных весов, инъекционной иглы и линейки.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения MS Excel version 10.0. Первоначальный анализ выборок позволил установить, что они принадлежат к совокупности с нормальным распределением, в связи с этим в дальнейшем в них вычисляли их среднюю величину ($\bar{X}$), стандартную ошибку средней ($S_{\bar{x}}$), минимальное ($\min$) и максимальное ($\max$) значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На сроке 11–14 недель беременности методом ультразвукового сканирования можно оценить положение хориона в полости матки: передняя стенка матки, задняя стенка матки, дно матки, предлежание к внутреннему зеву. Анализ результатов ультразвуковых скринингов первого триместра показал, что в исследуемых группах у 38% женщин имелось предлежание хориона к внутреннему зеву матки. У такого же количества женщин хорион прикрепился в дне матки, прикрепление хориона к передней стенке матки наблюдалось у 19% женщин, к задней – у 5%. Количественное соотношение различного положения хориона в полости матки показано на рисунке 1.

При оценке расположения хориона у женщин различных периодов зрелого возраста было отмечено, что в первом зрелом периоде отсутствовало положение хориона

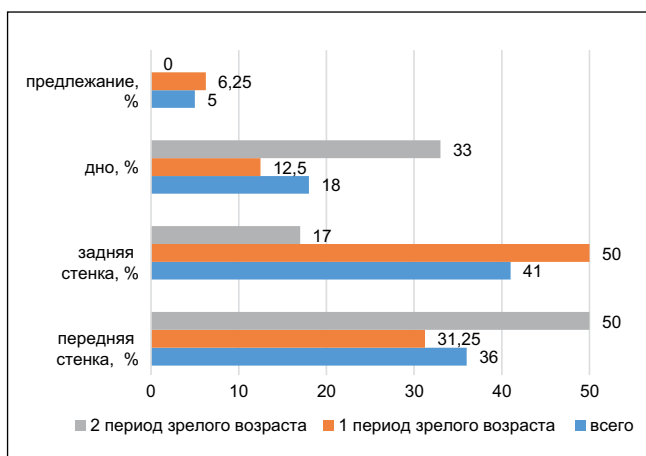


Рисунок 2. Варианты расположения плаценты по результатам второго скрининга в сроке 18–21 неделя беременности.

Figure 2. Options for the placenta location according to the second screening in the period of 18–21 weeks.

по задней стенке, а у женщин второго зрелого периода не было отмечено положения хориона в дне матки.

В акушерской и ультразвуковой практике используется термин «миграция плаценты». До настоящего времени механизм миграции плаценты остается не до конца изученным. Ряд авторов отмечает, что данный феномен заключается в смещении плаценты из-за формирования нижнего сегмента матки с ростом беременности, то есть миграция плаценты наблюдается при изначальном ее предлежании либо низком расположении.

С увеличением срока беременности расположение плаценты в матке менялось. Так, во время второго скрининга у женщин первого периода зрелого возраста преобладало положение плаценты по задней стенке (50%), а у женщин второго периода зрелого возраста преобладало расположение плаценты в дне матки (33%); по результатам третьего скрининга расположение плаценты было идентичным результатам второго скрининга (рисунк 2).

При втором и третьем ультразвуковых скринингах оценивались толщина плаценты (наибольшая величина, измеренная между ее плодной и материнской поверхностями, в продольном сечении, в месте прикрепления пуповины) и структура плаценты и пульсационный индекс в сосудах пуповины.

Структура плаценты при всех исследованиях была нормальной, отклонений от нормы зафиксировано не было. Количественные характеристики не имели существенных отличий в двух рассматриваемых группах (таблица 1).

Пульсационный индекс во всех изученных группах на разных сроках беременности находился в пределах нормы и составил во время второго скрининга $1,1 \pm 0,1$, во время третьего скрининга – $0,9 \pm 0,1$.

Интенсивность роста толщины плаценты была равна в среднем 32,4%, при этом у женщин первого периода зрелого возраста она составила 32,4%, у женщин второго периода зрелого возраста – 31,8%.

При осмотре плацент определялись плодная и материнская части. Под оболочками, покрывающими хориальную пластинку, определялась сеть кровеносных сосудов различного диаметра. При этом диаметр сосудов уменьшался

Показатель	Первый период зрелого возраста			Второй период зрелого возраста			Всего		
	X±S _x	min	max	X±S _x	min	max	X±S _x	min	max
Ультразвуковое исследование II триместра в скрининговые сроки									
Толщина плаценты, мм	23,3±1,7	20	26	23,2±1,5	21	25	23,3±1,7	20	26
Пульсационный индекс	1,1±0,1	0,7	1,3	1,2±0,1	1,0	1,4	1,1±0,1	0,7	1,4
Ультразвуковое исследование III триместра в скрининговые сроки									
Толщина плаценты, мм	32,3±2,9	27	39	32,0±2,6	29	36	32,3±2,9	27	39
Пульсационный индекс	1,1±0,1	0,7	1,2	0,9±0,1	0,8	1,0	0,9±0,1	0,7	1,2

Таблица 1. Количественные характеристики плаценты при ультразвуковых исследованиях II и III триместров

Table 1. Placenta quantitative characteristics obtained by ultrasound examinations in II and III trimesters

по мере удаления от места прикрепления пуповины. На материнской поверхности плацента имела неровный рельеф за счет дольчатого строения. Дольки имели выраженный полиморфизм формы и размеров. Самые крупные дольки располагались в проекции места прикрепления пуповины, здесь же была зафиксирована максимальная толщина плаценты.

Определение форм плаценты проходило при морфологическом исследовании после родов. Плацента от беременных после ЭКО имела различную форму – округлую, бобовидную, форму усеченного треугольника, неправильную форму (рисунок 3).

Оценка форм плаценты в различных возрастных группах выявила, что в первом периоде зрелого возраста встречается семь форм плаценты, при этом преобладали округлая (43,8%), треугольная (18,85%), овальная (12,4%), на остальные четыре формы (двухдолевая, квадратная, бобовидная, сердечком) пришлось 25%. Во второй возрастной группе встречались плаценты овальной (83,3%) или округлой (16,7%) форм. Также в исследовании были описаны плацента круглой формы, окруженная ободком, и плацента круглой формы, окруженная валиком.

Средний вес плацент составил 588,6±22 г (минимальный 365 г, максимальный 838 г), причем зафиксировано выраженное различие веса в двух возрастных группах: 611,2±20,4 г в первой группе и 528±14,1 г во второй группе. Средняя длина большего и меньшего диаметров составила 17,5±2 см и 21±2,6 см соответственно, выраженных

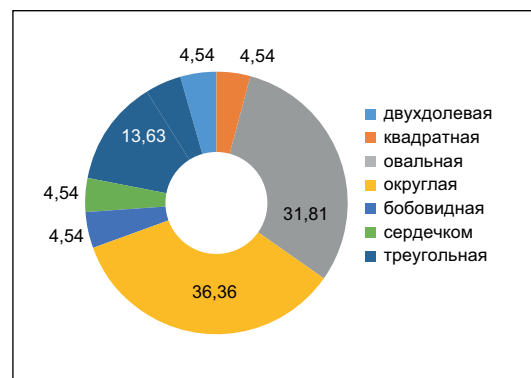


Рисунок 3. Варианты форм плаценты у женщин после ЭКО, %.

Figure 3. Variants of placenta shape in women after in vitro fertilization, %.

различий этих критериев в двух возрастных группах выявлено не было. Толщина плацент у края и в середине составила от 0,5 см до 2,5 см и от 1,5 см до 3 см соответственно (в среднем 2,0±0,5 см). Количественные характеристики плаценты и пуповины в различных возрастных группах представлены в таблице 2.

Диапазон колебания веса плаценты в первой возрастной группе составил 411–838 г, во второй – 365–712 г. Длина пуповины варьировала от 30 до 80 см в первой возрастной группе, от 41 до 73 см во второй возрастной группе.

При анализе места прикрепления пуповины выявлены три варианта: краевое, оболочечное, центральное. В группе наблюдений преобладали центральное (40,9%) и оболочечное (40,9%) прикрепление, на долю краевого прикрепления приходилось 18,2%. Варианты прикрепления пуповины в зависимости от возраста женщины (внутренний круг – первый зрелый период, наружный круг – второй зрелый период) представлены на рисунке 4.

Как видно из рисунка, в первом периоде зрелого возраста чаще наблюдается центральное (43,8%) прикрепление пуповины, во втором периоде зрелого возраста – оболочечное (50%).

Тип ветвления сосудов пуповины в группе наблюдения преобладал рассыпной (54,5%), при этом в первом периоде зрелого возраста на долю рассыпного типа пришлось 62,5% наблюдений, во втором периоде зрелого возраста – магистральный (50%). Реже всего во всех возрастных группах встречался переходный тип – 12,5% и 16,7% соответственно.

Средняя длина пуповины составила 54,7±14,7 см, без существенных различий в двух возрастных группах.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы [9], оптимальным местом для имплантации бластоцисты является область дна матки, где имеется дополнительное кровоснабжение, осуществляемое ветвями яичниковых артерий. Нарушению данного процесса способствуют пороки развития, воспалительные и склеротические изменения

Показатель	Первый период зрелого возраста			Второй период зрелого возраста			Всего		
	X±S _x	min	max	X±S _x	min	max	X±S _x	min	max
Средний возраст	33,2±1,9	29	35	37,5±2,5	36	42	34,5±2,8	29	42
Вес, г	611,2±20,4	411	838	528±14,2	365	712	588,6±22	365	838
Меньший диаметр, см	17,5±2,1	13,5	22	17,5±1,5	16	20	17,5±2	13,5	22
Большой диаметр, см	21,2±2,6	17	26	20±2,7	17	24	21±2,6	17	26
Толщина, край, см	1,8±0,6	1	2,5	1,4±0,6	0,5	2	1,7±0,6	0,5	2,5
Толщина, середина, см	2,4±0,5	1,5	3	2,3±0,6	1,5	3	2,4±0,5	1,5	3
Длина пуповины, см	55,2±16	30	80	53,4±11,2	41	73	54,7±14,7	30	80
Толщина пуповины, см	1±0,3	0,7	2	1±0,4	0,5	1,5	1±0,3	0,5	2

Таблица 2. Количественные характеристики плаценты и пуповины у женщин после ЭКО
Table 2. Quantitative characteristics of the placenta and umbilical cord in women after in vitro fertilization

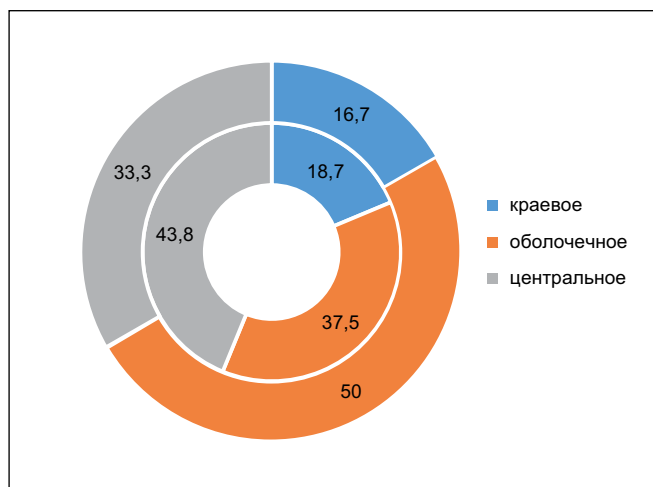


Рисунок 4. Варианты прикрепления пуповины в различных возрастных группах, %.

Figure 4. Variants of umbilical cord attachment in different age groups, %.

эндометрия. Преморбидным фактором может являться старшая возрастная группа рожениц, что и подтверждает наше исследование – 40% случаев предлежания хориона наблюдалось у женщин второй возрастной группы и 50% случаев имплантации хориона в дне матки – у женщин первой возрастной группы.

По данным М.В. Медведева и других авторов [10, 11], нормативные значения толщины плаценты в сроки второго ультразвукового скрининга варьируют от 21,73 мм до 28,51 мм, в сроки третьего ультразвукового скрининга – от 29,9 мм до 40,8 мм. Диапазон колебания толщины плаценты в первой возрастной группе в нашем исследовании составил 20–26 мм, во второй возрастной группе – 27–39 мм, средняя толщина плаценты во время проведения второго и третьего ультразвукового скрининга была равна $23,3 \pm 1,7$ мм и $32,3 \pm 2,9$ мм соответственно.

Согласно клиническим рекомендациям [12, 13], 50-й перцентиль пульсационного индекса артерий пуповины равен 1,21 на сроках второго ультразвукового скрининга и 0,965 на сроках третьего скрининга. В нашем исследовании были получены идентичные средние значения пульсационного индекса: при втором ультразвуковом скрининге $1,13 \pm 0,1$ и при третьем $0,95 \pm 0,1$, что укладывается в показатели нормы.

По данным С.А. Степанова (1988) и других исследователей [14–16], при доношенной беременности и рождении

нормального плода плацента имеет форму диска диаметром 12–20 см и толщиной 2–4 см. Средняя масса составляет $446,1 \pm 13,6$ г. На данном этапе исследования выявлены различия в средней массе последов не только с нормой, но и внутри двух возрастных групп. Длина диаметров варьировала от 13,5 см до 26 см, что значительно выше нормальных показателей, а толщина – от 0,5 см до 3 см, что, наоборот, меньше нормальных показателей. Взаимосвязь толщины плаценты, размеров долек с материнской поверхностью и места расположения пуповины описаны в исследовании Е.Д. Луцай [19]. Особого внимания заслуживают вариация разнообразия форм плацент в исследуемых группах и тот факт, что во второй исследуемой группе присутствовали только нормальные формы плацент – округлая и овальная.

Средняя длина пуповины не имела отклонения от нормы и не имела достоверных различий в двух возрастных группах.

По данным некоторых авторов [17, 18], оболочечное (мембранозное) прикрепление пуповины, как правило, сочетается с низким прикреплением или предлежанием плаценты. В нашем исследовании при часто встречающемся оболочечном прикреплении пуповины (от 40% до 50%) предлежание плаценты в конце беременности не фиксировалось, но столь часто встречающаяся патология прикрепления пуповины может увеличивать частоту сдавления, разрывов и тромбозов сосудов пуповины с явлениями острой недостаточности фетоплацентарного кровообращения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковые и морфологические характеристики плаценты и пуповины при беременности после ЭКО в целом соответствуют норме. Нетипичное расположение хориона в полости матки в первом триместре беременности связано с таким фактором риска, как возраст беременной женщины. Вес плаценты при доношенной беременности после ЭКО выше, чем вес плаценты в норме, ее средняя площадь больше за счет уменьшения толщины. Оболочечное прикрепление пуповины встречается чаще у женщин во втором периоде зрелого возраста. Средняя длина пуповины не имеет ни отклонения от нормы, ни достоверных различий в двух возрастных группах.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Krowicka M, et al. Perinatal outcome of in vitro fertilization singletons – 10 years' experience of one center. *Archives of Medical Science*. 2019;15(3):666–672. doi: 10.5114/aoms.2019.82670
2. Savelyeva GM, Kasyanova GV, Dronova MA, Karachunskaya EM. Assisted reproductive technologies: perinatal outcomes and condition of children. *Reproduction problems*. 2014;20(6):35–39. (In Russ.). [Савельева Г.М., Касьянова Г.В., Дронова М.А., Карачунская Е.М. Вспомогательные репродуктивные технологии: перинатальные исходы и состояние детей. *Проблемы репродукции*. 2014;20(6):35–39]. doi: 10.17116/repro201420635-39

3. Palomba S, Santagni S, Gibbins K, et al. Pregnancy complications in spontaneous and assisted conceptions of women with infertility and subfertility factors. A comprehensive review. *Reproductive BioMedicine Online*. 2016;33(5):612–628. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.007
4. Chistyakova GN, Remizova II, Grishkina AA, et al. Morphological and immunohistochemical features of placental tissue in placental attachment abnormalities. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2019;19(2):34–41. (In Russ.). [Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Гришкина А.А., и др. Морфологические и иммуногистохимические особенности плацентарной ткани при аномалиях прикрепления плаценты. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(2):34–41]. doi: 10.17116/rosakush20191902134

5. Glukhovets BI, Glukhovets NG. Pathology of the post. SPb, 2002:186. (In Russ.). [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. *Патология последа*. СПб., 2002:186]. ISBN: 5-93587-004-5
6. Rymashevskii AN, Volkov AE, Nikitina ES, et al. Experience in conducting labor complicated by placenta accreta. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center of N.I. Pirogov*. 2016;11(3):76-80. (In Russ.). [Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Никитина Е.С., и др. Опыт ведения родов, осложненных плацентой аккреции. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(3):76-80].
7. Voločovič J, Ramašauskaitė D, Šimkevičiūtė R. Clinical aspects and antenatal diagnosis of invasive placenta: a review of ten-years' experience of a multi-profile hospital in Lithuania. *Acta Medica Lituanica*. 2017;24(3):176-187. doi: 10.6001/actamedica.v24i3.3552
8. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG*. 2016;123(8):1348-1355. doi: 10.1111/1471-0528.12129
9. Vikhlyeva EM, Kulakov VI, Serov VN, et al. *Handbook of Obstetrics and Gynecology*. М., 1996:127. (In Russ.). [Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н., и др. *Справочник по акушерству и гинекологии*. М., 1996:127]. ISBN: 5-225-02599-4
10. Blinov AY, Medvedev MV, Kozlova OI. *Fundamentals of ultrasonic fetometry*. М., 2016:124-125. (In Russ.). [Блинов А.Ю., Медведев М.В., Козлова О.И. *Основы ультразвуковой фетометрии*. М., 2016:124-125]. ISBN: 978-5-903025-47-3
11. Veropotvelyan NP, Bondarenko AA, Gazarova LV, Usenko TV. A rare case of echographic manifestation of placental infarcts in chronic decompensated placental dysfunction. *Prenatal diagnosis*. 2014;13(3):233-238. (In Russ.). [Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А., Газарова Л.В., Усенко Т.В. Редкий случай эхографического проявления инфарктов плаценты при хронической декомпенсированной дисфункции плаценты. *Пренатальная диагностика*. 2014;13(3):233-238].
12. *Insufficient Fetal Growth Requiring Maternal Care (Fetal Growth Retardation). Clinical Guidelines*. 2020:66. (In Russ.). [Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). *Клинические рекомендации*. 2020:66].
13. Zakharov SM, Chechneva MA, Budykina TS. Possibilities of ultrasonic diagnostics of structural disorders of the placenta. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2019;19(6):16-22. (In Russ.). [Захаров С.М., Чечнева М.А., Будыкина Т.С. Возможности ультразвуковой диагностики структурных нарушений плаценты. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(6):16-22]. doi: 10.17116/rosakush20191906116
14. Voloshchuk IN, Barinova IV, Chechneva MA, et al. Mesenchymal placental dysplasia. *Pathology Archive*. 2019;81(4):17-25. (In Russ.). [Волощук И.Н., Барина И.В., Чечнева М.А., и др. Мезенхимальная дисплазия плаценты. *Архив патологии*. 2019;81(4):17-25]. doi: 10.17116/patol20198104117
15. Makarov IYu, Gorikov IN, Zabolotskikh TV, et al. Morphometric characterization of the placenta of women undergoing mono- and mixvirus respiratory infection during pregnancy. *Pathology Archive*. 2019;81(4):39-42. (In Russ.). [Макаров И.Ю., Гориков И.Н., Заболотских Т.В., и др. Морфометрическая характеристика плаценты у женщин, перенесших моно- и микствирусную респираторную инфекцию в период беременности. *Архив патологии*. 2019;81(4):39-42]. doi: 10.17116/patol20198104139
16. Kogan EA, Rudenko EE, Demura TA, et al. Pathomorphological features of placentas and placental sites after in vitro fertilization using a donor egg. *Pathology Archive*. 2020;82(1):23-29. (In Russ.). [Коган Е.А., Руденко Е.Е., Демура Т.А., и др. Патоморфологические особенности плацент и плацентарных площадок после экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки. *Архив патологии*. 2020;82(1):23-29]. doi: 10.17116/patol20208201123
17. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):75-87. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.067
18. Zhong L, Chen D, Zhong M, et al. Management of patients with placenta accreta in association with fever following vaginal delivery. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(10):279. doi: 10.1097/MD.00000000000006279
19. Lutzai E.D. Differences in location and morphological characteristics of umbilical cord blood vessels. *Morphology*. 1999;5:68-71. (In Russ.). [Луцай Е.Д. Различия в расположении и морфологическая характеристика кровеносных сосудов пуповины. *Морфология*. 1999;5:68-71].

УДК 591.147.1:616.718.5-089.849
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-154-158



Морфологические особенности щитовидной железы крыс после нанесения дефекта в большеберцовых костях

© В.Н. Морозов

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Министерства высшего образования и науки РФ (Белгород, Россия)

Аннотация

Цель – изучить морфологические особенности щитовидной железы крыс после нанесения дефекта в их большеберцовых костях.

Материал и методы. Шестьдесят белых половозрелых крыс-самцов распределили на две группы: первая группа – интактные животные, а вторая – крысы, которым наносился сквозной дефект в проксимальном метафизе большеберцовых костей. Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24, 45 суток. Качественные особенности строения щитовидной железы изучали при помощи световой и электронной микроскопии, а количественные – при помощи гистоморфометрии.

Результаты. Во второй группе на 3, 10, 15 сутки определялись большие фолликулы на периферии органа (с однослойным плоским эпителием), а также крупные и средние в его центре (с однослойным низким кубическим, реже плоским эпителием), плотно прилежащие друг к другу. Коллоид заполнял полностью или большую часть фолликула, встречались десквамированные эпителиоциты и клетки с признаками апоптоза. Высота фолликулярного эпителия железы была меньше значений первой группы с 3 по 15 сутки на 8,44%, 5,52%, 3,86% и на 5,53%, 3,70%, 3,25%; площадь ядер фолликулярных клеток – с 3 по 10 сутки на 5,22%, 4,93% и на 3 сутки на 5,31%; ядерно-цитоплазматическое отношение – с 3 по 15 сутки на 3,11%, 2,29%, 2,28% и с 3 по 10 сутки на 4,63%, 3,01% в центральной и периферической частях железы соответственно. Электронно-микроскопически на третьи сутки тироциты были низкой кубической или плоской формы, ядро имело извилистые контуры и скопления гетерохроматина под карнолеммой

и в кариоплазме. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети были спавшимися или имели небольшие щелевидные промежутки. Визуализировались единичные лизосомы и секреторные гранулы в апикальной части клеток и короткие микроворсинки.

Вывод. Нанесение дефекта в большеберцовых костях крыс сопровождается развитием морфологических изменений в щитовидной железе с 3 по 15 сутки, а к 24 и 45 суткам наступает адаптация органа к воздействию.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулярные клетки, травма, дефект, большеберцовые кости.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Морозов В.Н. Морфологические особенности щитовидной железы крыс после нанесения дефекта в большеберцовых костях. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):154-158. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-154-158

Сведения об авторе

Морозов В.Н. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека. ORCID: 0000-0002-1169-4285 E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Автор для переписки

Морозов Виталий Николаевич

Адрес: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, кафедра анатомии и гистологии человека, ул. Губкина, 50, г. Белгород, Россия, 308036.
E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Рукопись получена: 02.02.2023

Рецензия получена: 03.05.2023

Решение о публикации принято: 09.05.2023

Morphological features of the rat's thyroid gland after application of defect in the tibiae

© Vitalii N. Morozov

Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

Abstract

Aim – to study the morphological features of the rat's thyroid gland after application of a defect in their tibiae.

Material and methods. Sixty white mature male rats were divided into two groups. Group I – intact animals, Group II – rats subjected to a through defect in the proximal metaphysis of the tibiae. The experiment time-line was: 3, 10, 15, 24, and 45 days. The qualitative features of the thyroid gland structure were studied using light and electron microscopy; the quantitative features – with histomorphometry.

Results. The large follicles lined with simple squamous epithelium on the periphery of the gland as well as large and medium-sized follicles lined with low simple cuboidal, less often squamous epithelium in the center were observed in rats of Group II on days 3, 10, 15 of the experiment. The colloid filled completely or most of the follicle; there were desquamated epitheliocytes and cells with signs of apoptosis. The height of the follicular epithelium of the thyroid gland was smaller than the values of the Group I by 8.44%, 5.52%, 3.86% and 5.53%, 3.70%, 3.25% from 3rd to 15th

days; the area of nuclei of follicular cells – by 5.22%, 4.93% from 3rd to 10th days and by 5.31% on 3rd day; nucleocytoplasmic ratio – by 3.11%, 2.29%, 2.28% from 3rd to 15th days and by 4.63%, 3.01% from 3rd to 10th days in the central and peripheral parts of the gland respectively. On the 3rd day, electron-microscopically, thyrocytes were low cuboidal or flat shape, the nucleus had tortuous contours and accumulations of heterochromatin under the karyolemma and in the karyoplasm. The cisternae of the rough endoplasmic reticulum were collapsed or had small slit-like spaces. Single lysosomes and secretory granules in the apical part of the cells and short microvilli were visualized.

Conclusion. The application of a defect in the tibiae of rats is accompanied by morphological changes in the thyroid gland from the 3rd to 15th days and then organ adapts to the trauma by the 24th and 45th days.

Keywords: thyroid gland, follicular cells, trauma, defect, tibia.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Morozov VN. **Morphological features of the rat's thyroid gland after application of defect in the tibiae.** *Science and Innovations in Medicine.* 2023;8(3):154-158.
doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-154-158

Information about author

Vitalii N. Morozov – PhD, Associate professor, Department of Human Anatomy and Histology. ORCID: 0000-0002-1169-4285 E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Corresponding Author

Vitalii N. Morozov

Address: Belgorod State National Research University, Department of Human Anatomy and Histology, 50 Gubkina st., Belgorod, Russia, 308036.

E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Received: 02.02.2023

Revision Received: 03.05.2023

Accepted: 09.05.2023

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из медико-социальных проблем, которая приводит к временной или постоянной нетрудоспособности населения из-за нарушения анатомической целостности и сопутствующих осложнений, является травматизм. Получив травму, человек в течение определенного срока не может выполнять свои трудовые обязанности, а иногда полностью утрачивает способность продолжать трудовую деятельность [1].

Организм реагирует на травму комплексом сложных изменений нейрогуморальной регуляции, целью которых является перестройка метаболизма для адаптации к воздействию. Одной из желез внутренней секреции, которая активно реагирует на травматическое воздействие изменением своей функции, является щитовидная железа [2]. Установлено, что в период после травмы наблюдается дефицит трийодтиронина в плазме крови как результат уменьшения дейодинации тироксина. При этом уровень последнего может оставаться на нормальной отметке, быть повышенным, но в большинстве случаев наблюдается его дефицит. Подобные изменения уровня тиреоидных гормонов не связаны с изменением концентрации тиреотропного гормона аденогипофиза, который при травме остается на нормальном уровне или даже снижается [3]. Если изменения функции щитовидной железы в разные сроки после травмы достаточно полно освещены в литературе, то ее морфологические изменения в этих условиях практически не изучены.

■ ЦЕЛЬ

Изучить при помощи световой и электронной микроскопии, гистоморфометрии влияние нанесения сквозного дефекта в обоих большеберцовых костях на структурную организацию щитовидной железы крыс.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели эксперимента 60 белых крыс-самцов (репродуктивный период онтогенеза, половозрелый возраст, исходный вес 200–210 г) были разделены на две группы. Первая группа – интактные животные. Вторая группа – животные, которым под общей анестезией эфирным наркозом было проведено оперативное вмешательство и в проксимальном метафизе правой и левой большеберцовых костей бором был произведен сквозной циркулярный дефект [4]. Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленными Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза. По истечении 3, 10, 15, 24, 45 суток с момента нанесения дефекта крыс выводили из исследования методом декапитации под наркозом диэтилового эфира. Из тела животного извлекали щитовидную железу и осуществляли ее гистологическую проводку по

стандартной методике. Затем изготавливались срезы толщиной 5–6 мкм и окрашивались гематоксилин-эозином. Для изучения срезов на гистологических препаратах, их фотографирования и морфометрии применялся комплекс, включающий персональный компьютер (ПО Nis-Elements BR 4.60.00), микроскоп Nikon Eclipse Ni и цифровую камеру Nikon DS-Fi3. Для количественной оценки изменений структурной организации щитовидной железы в центральном и периферических ее отделах осуществляли замеры в ручном режиме не менее чем на 10 участках каждого среза. Измеряли внутренний диаметр фолликула, высоту фолликулярного эпителия (объектив 10х), а также площадь ядер и цитоплазмы фолликулярных клеток (объектив 100х). Далее вычислялись просвет-эпителиальный индекс (отношение внутреннего диаметра фолликула к высоте фолликулярного эпителия) и ядерно-цитоплазматическое отношение. Дальнейший статистический анализ цифровых значений параметров проводился в лицензионных программах MS Excel и Statistica 5.1. Два критерия – Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова – использовались для установления характера распределения данных и дальнейшего выбора метода сравнения контрольных и экспериментальных значений. Учитывая, что данные были подчинены нормальному закону распределения, для установления достоверности отклонений использовался критерий Стьюдента – Фишера. Различия считались достоверными при вероятности ошибки 5%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Животные, отобранные для группы контроля, имели тироциты, структура которых была сопоставима с данными, указанными другими исследователями [5, 6].

Во второй группе в щитовидной железе половозрелых крыс на 3, 10, 15-е сутки наблюдения определялись большие фолликулы на периферии органа (с однослойным плоским эпителием), а также крупные и средние в его центре (с однослойным низким кубическим, реже плоским эпителием). Фолликулов с небольшим диаметром, выстланных низким кубическим эпителием, было мало. Коллоид заполнял полностью или большую часть полости фолликулов, где также могли встречаться одиночке или в виде групп десквамированные эпителиоциты. Определялось умеренное количество клеток с морфологическими признаками апоптоза. Фолликулы плотно прилегали друг к другу, капиллярное русло слабо визуализировалось из-за скудного наличия в нем форменных элементов крови. К 24-м суткам эксперимента в коллоиде появлялись резорбционные вакуоли, количество клеток со светлой цитоплазмой и темным ядром, а также эпителиоцитов, отделенных от базальной мембраны, становилось меньше. В поле зрения несколько раз выявлялись фолликулы с плотно упакованными слущенными

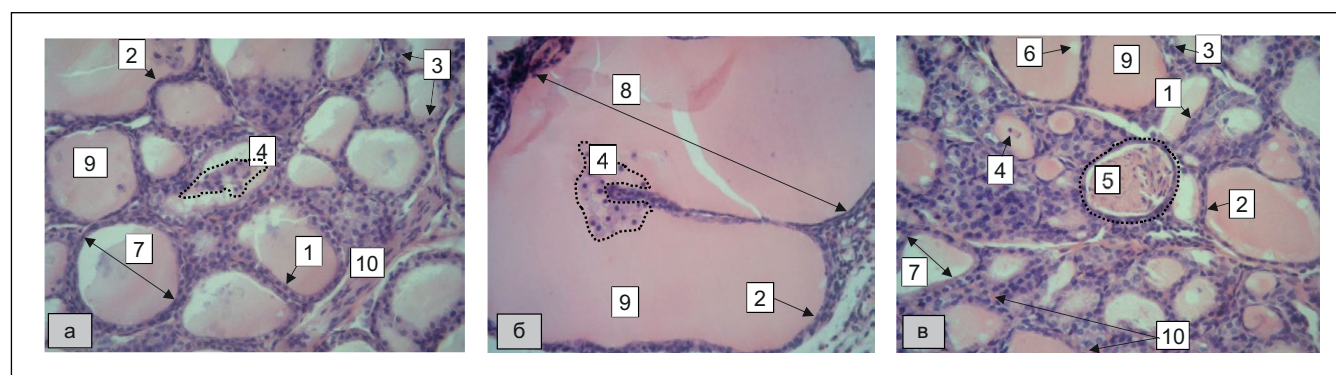


Рисунок 1. Микроскопические особенности строения щитовидной железы после нанесения сквозного дырчатого дефекта в проксимальном метафизе большеберцовой кости (а, б – 3 сутки наблюдения, в – 24 сутки наблюдения): 1 – тироцит кубической формы; 2 – тироцит плоской формы; 3 – тироцит со светлой цитоплазмой и темным ядром; 4 – слущенные эпителиальные клетки; 5 – одиночный фолликул, заполненный прилежащими друг к другу слущенными клетками; 6 – резорбционные вакуоли; 7 – фолликул в центре железы; 8 – фолликул на периферии железы; 9 – коллоид; 10 – сосуд. Окрашивание: гематоксилн и эозин. Увеличение: объектив 40, окуляр 10.

Figure 1. Thyroid gland microscopic features after the application of a defect in the proximal tibiae metaphysis (a, б – 3rd day, в – 24th day): 1 – a cuboidal thyrocyte, 2 – flat thyrocyte, 3 – thyrocyte with light cytoplasm and dark nucleus, 4 – desquamated epithelial cells, 5 – a single follicle filled with adjacent desquamated cells, 6 – resorption vacuoles, 7 – follicle in the center of the gland, 8 – follicle on the periphery of the gland, 9 – colloid, 10 – blood vessel. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: ×400.

эпителиоцитами, которые заполняли полость фолликула. Межфолликулярные промежутки содержали капилляры со щелевидным просветом, в котором были расположены форменные элементы крови (**рисунок 1**). К 45-м суткам только на периферии встречались единичные фолликулы с однослойным плоским эпителием, коллоид в большинстве случаев заполнял полости фолликулов и в нем встречались единичные резорбционные вакуоли.

Проведенное гистоморфометрическое исследование показало, что в группе с нанесением дефекта в большеберцовых костях в центральной части щитовидной железы высота фолликулярного эпителия была достоверно меньше показателя контрольной группы с 3 по 15-е сутки на 8,44%, 5,52%, 3,86%, площадь ядер фолликулярных клеток – с 3

по 10-е сутки на 5,22%, 4,93%, а ядерно-цитоплазматическое отношение – с 3 по 15-е сутки на 3,11%, 2,29%, 2,28%. Просвет-эпителиальный индекс, напротив, был больше с 3 по 10-е сутки на 3,23%, 3,87% (абсолютные величины рассматриваемых показателей приведены в **таблице 1**).

В периферической части щитовидной железы при морфометрии выявлено, что высота фолликулярного эпителия уменьшалась по сравнению с аналогичным значением параметра контрольной группы с 3 по 15-е сутки на 5,53%, 3,70%, 3,25%, площадь ядер фолликулярных клеток – на 3 сутки 5,31%, ядерно-цитоплазматическое отношение – с 3 по 10-е сутки на 4,63%, 3,01%, а просвет-эпителиальный индекс увеличивался на 3 сутки на 2,79% (здесь и выше указываемые отличия показателей второй группы

Срок периода реадaptации	Внутренний диаметр фолликула, мкм	Высота фолликулярного эпителия, мкм	Просвет-эпителиальный индекс	Площадь ядер фолликулярных клеток, мкм ²	Площадь цитоплазмы фолликулярных клеток, мкм ²	Ядерно-цитоплазматическое отношение
Первая группа						
3	61,95±0,73 86,23±0,80	7,94±0,07 6,63±0,05	7,89±0,08 13,88±0,09	26,45±0,43 18,18±0,35	33,81±0,29 26,36±0,33	0,803±0,003 0,720±0,004
10	62,27±0,93 86,32±0,80	8,00±0,07 6,67±0,06	7,89±0,09 13,91±0,09	26,45±0,48 18,20±0,37	33,80±0,29 26,38±0,35	0,800±0,004 0,720±0,004
15	62,33±1,10 86,80±0,60	8,04±0,09 6,71±0,06	7,94±0,09 14,02±0,12	26,57±0,50 18,26±0,33	33,87±0,58 26,40±0,32	0,803±0,003 0,720±0,004
24	62,64±1,12 86,17±0,58	8,09±0,09 6,72±0,05	7,99±0,09 14,15±0,18	26,59±0,70 18,31±0,43	33,75±0,62 26,47±0,37	0,805±0,004 0,725±0,004
45	64,29±1,22 86,58±0,87	8,32±0,09 6,79±0,05	8,15±0,08 14,27±0,19	26,73±0,58 18,41±0,45	33,95±0,57 26,75±0,41	0,807±0,007 0,725±0,004
Вторая группа						
3	64,02±0,62 87,96±0,82	7,27±0,11* 6,26±0,08*	8,14±0,07* 14,40±0,19*	25,08±0,31* 17,21±0,24*	34,38±0,33 27,04±0,39	0,778±0,008* 0,686±0,007*
10	64,02±0,80 87,83±0,94	7,56±0,09* 6,43±0,08*	8,20±0,09* 14,30±0,08*	25,15±0,24* 17,31±0,18	34,32±0,35 27,10±0,40	0,781±0,006* 0,698±0,004*
15	63,70±0,96 88,31±0,89	7,73±0,10* 6,49±0,05*	8,20±0,11 14,30±0,12	25,96±0,46 17,82±0,32	34,50±0,52 27,10±0,34	0,784±0,004* 0,708±0,006
24	63,86±0,91 87,46±0,80	7,87±0,10 6,59±0,06	8,21±0,07 14,36±0,21	26,01±0,36 18,02±0,22	34,44±0,57 27,18±0,32	0,791±0,006 0,711±0,006
45	64,96±0,96 87,49±0,77	8,22±0,08 6,75±0,04	8,28±0,06 14,48±0,19	26,24±0,57 18,23±0,44	34,47±0,53 27,16±0,35	0,798±0,007 0,720±0,008

Примечание: * означает достоверное отличие от значений первой группы.

Таблица 1. Морфометрические показатели щитовидной железы крыс после нанесения дефекта в большеберцовых костях, (M±m)
Table 1. Morphometric parameters of rat's thyroid gland after application a defect in the tibiae, (M±SE)

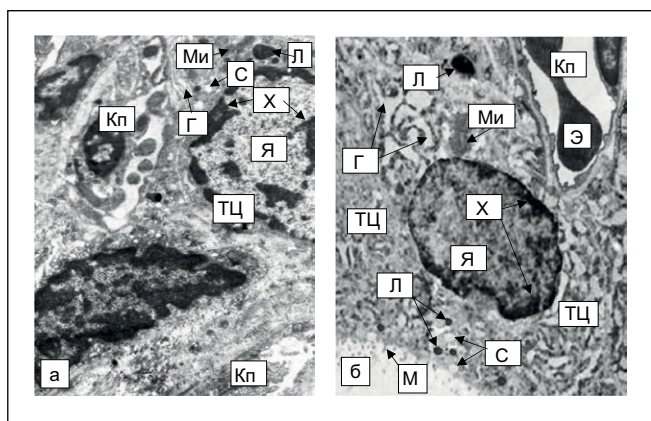


Рисунок 2. Электронные микрофотографии участков щитовидной железы после нанесения сквозного дырчатого дефекта в проксимальном метафизе большеберцовых костей (а – 3 сутки наблюдения, б – 24 сутки наблюдения): ТЦ – тироцит; Кп – капилляр; Э – эритроцит; С – секреторный пузырек; Я – ядро; Х – гетерохроматин; Ми – митохондрии; М – микроворсинка; Г – гранулярная эндоплазматическая сеть; Л – лизосома. Увеличение: $\times 8000$.

Figure 2. Electron micrographs of the thyroid gland after the application of defect in the proximal tibiae metaphysis (a – 3rd day, б – 24th day): ТЦ – thyrocyte, Кп – capillary, Э – erythrocyte, С – secretory vesicle, Я – nucleus, Х – heterochromatin, Ми – mitochondria, М – microvilli, Г – rough endoplasmic reticulum, Л – lysosome. Magnification: $\times 8000$.

от контрольной группы являются достоверными с вероятностью ошибки меньше 5% ($p < 0,05$)).

Ультрамикроскопическое исследование на третьи сутки наблюдения показало, что тироциты были низкой кубической или плоской формы. Ядро у них имело немного извилистые контуры, гетерохроматин был расположен непрерывно под ядерной мембраной и в кариоплазме. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети были спавшимися или имели небольшие щелевидные промежутки. Визуализировались единичные лизосомы и секреторные гранулы в апикальной части клеток. Микроворсинки, обращенные в полость фолликула, были короткие. Капилляры, прилежавшие к тироцитам, имели щелевидные просветы. Митохондрии были умеренно развиты, а некоторые имели электронно-плотное содержимое. К 24-м суткам преобладали эпителиоциты кубической или призматической формы, а плоские клетки встречались в единичных фолликулах. Ядро овальной или круглой формы имело четкие границы, а гетерохроматин располагался небольшими глыбками под ядерной мембраной и в кариоплазме. Митохондрии и гранулярная эндоплазматическая сеть были умеренно развиты, в последней четко визуализировались щелевидные пространства. Микроворсинки на апикальной поверхности тироцитов были средней величины. В цитоплазме эпителиоцитов наблюдались немногочисленные лизосомы и секреторные гранулы. В капиллярах определялись форменные элементы крови (рисунок 2).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы известно, что после нанесения дырчатого сквозного дефекта трубчатой кости в ней начинается репаративный остеогенез, который можно разделить на несколько стадий: первая неделя – формирование сосудистой гематомы, активация остеокластов, увеличение количества мезенхимальных клеток; вторая неделя – начало

формирования пластинчатого матрикса, окруженного остеобластами; третья неделя – костная матрица заполняет дефект; четвертая неделя – увеличение доли пластинчатой костной ткани; период 6–8 недель – формирование взаимосвязанных между собой гаверсовых систем [7, 8]. Данное исследование позволяет объяснить сроки изучения морфогенеза щитовидной железы на 3, 10, 15, 24 и 45-е сутки после нанесения сквозного циркулярного дефекта в большеберцовой кости.

Наличие травмы способствует развитию оксидативного стресса [9], что может быть причиной дисбаланса в работе каскада ДНК-РНК-белок [10]. Также, согласно материалам работ, в ранние сроки эксперимента количество гормонов трийодтиронина и тироксина уменьшается, а уровень тиреотропного гормона не изменяется или незначительно снижается в кровотоке. Данные результаты свидетельствуют о компенсаторном механизме организма, воздействующем непосредственно на тироциты, а не на всю гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось регуляции [11, 12]. Данные исследования объясняют появление фолликулов с плоским эпителием, наличие частично заполненных неоднородным коллоидом фолликулов, снижение ядерно-цитоплазматического отношения, увеличение просвет-эпителиального индекса по сравнению с результатами контрольной группы в ранние сроки наблюдения. Также на электронограммах выявлялся гетерохроматин в ядре, спавшиеся или со щелевидными просветами цистерны гранулярной эндоплазматической сети, низкие микроворсинки и единичные секреторные гранулы и лизосомы на третьи сутки наблюдения, что подтверждает гипofункцию тироцитов.

Согласно данным литературы, снижение кровенаполнения, которое может выявляться при гипотиреозе, способно вызывать деструктивно-дистрофические процессы [13]. Данные материалы позволяют объяснить наличие клеток с признаками самозапрограммированной клеточной гибели, а также измененных эпителиоцитов поодиночке или группами в полости фолликулов (на 3, 10, 15, 24-е сутки), или же они могут полностью заполнять полость фолликула в виде компактно упакованных уплощенных, наложенных друг на друга клеток (24-е сутки). На электронограммах на третьи сутки определяются капилляры со щелевидным просветом.

Следует отметить, что изменений уровня гормонов тироксина и трийодтиронина в поздних стадиях репаративного остеогенеза изучено не было. При этом, по данным исследований, уровень кальцитонина в крови постепенно возрастает с момента травмы, достигая максимума к концу процесса регенерации костной ткани [14]. По данным литературы, функциональная активность кальцитониноцитов напрямую связана с тироцитами [15], поэтому можно предположить, что уровни тироксина и трийодтиронина также восстанавливаются или же возрастают соответственно. Данное предположение подтверждается уменьшением числа фолликулов с плоским эпителием, клеток с явлениями апоптоза, увеличением количества фолликулов, заполненных однородным коллоидом, а также резорбционных вакуолей в нем. На электронограммах количество гетерохроматина становится меньше в ядре, гранулярная эндоплазматическая сеть в цитоплазме умеренно развита, появляются немногочисленные секреторные гранулы,

лизосомы, средней величины микроворсинки, что подтверждает восстановление функциональной активности тироцитов в поздние сроки наблюдения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нанесение дефекта в большеберцовых костях крыс сопровождается развитием морфологических изменений в их щитовидной железе, которые регистрировались при помощи светооптического, электронно-микроскопического

методов исследования, а также при гистоморфометрии. Наибольшие по амплитуде изменения наблюдались в период с 3 по 15 сутки, после чего изучаемые морфологические признаки достигали значений контрольной группы, что свидетельствует об адаптации органа к экспериментальному воздействию к концу срока наблюдения.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shchetinin SA. Analysis of the frequency and consequences of injuries in Russia. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;2(1). (In Russ.). [Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2(1)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17871>
2. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, et al. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9
3. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, et al. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):945-54. doi: 10.1093/bja/aeu187
4. Luzin VI, Ivchenko DV, Pankrat'ev AA. Method for modeling a bone defect in laboratory animals. *Ukrains'kij medichnij al'manah*. 2005;8(2):162. (In Russ.). [Лужин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. *Український медичний альманах*. 2005;8(2):162].
5. Gazizova AI. Comparative morphological and functional characteristics of the thyroid gland of the white laboratory rat, rabbit, dog. *The scientific heritage*. 2021;60-1(60):8-10. (In Russ.). [Газизова А.И. Сравнительная морфофункциональная характеристика щитовидной железы белой лабораторной крысы, кролика и собаки. *The scientific heritage*. 2021;60-1(60):8-10]. doi: 10.24412/9215-0365-2021-60-1-8-10
6. Klimenkova IV, Kirpaneva EA. Features of the histoarchitectonics of the thyroid gland of laboratory rats. *Actual problems of intensive development of animal husbandry*. 2019;22-2:202-8. (In Russ.). [Клименкова И.В., Кирпанева Е.А. Особенности гистоархитектоники щитовидной железы лабораторных крыс. *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства*. 2019;22-2:202-8]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-gistoarhitektoniki-schitovidnoy-zhelezy-laboratornyh-krys>
7. Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *European Cells and Materials*. 2008;15:53-76. doi: 10.22203/eCM.v015a05

8. Riabenko TV, Korenkov OV, Dmytruk SM, et al. Morphological features of tubular bones reparative regeneration under the influence of antitumor chemotherapeutics. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;LXXV(3):570-76. doi: 10.36740/WLek202203102
9. Sandukji A, Al-Sawaf H, Mohamadin A, et al. Oxidative stress and bone markers in plasma of patients with long-bone fixative surgery: Role of antioxidants. *Human and Experimental Toxicology*. 2010;30(6):435-42. doi: 10.1177/0960327110374203
10. Molinaro C, Martoriati A, Cailliau K. Proteins from the DNA Damage Response: Regulation, Dysfunction, and Anticancer Strategies. *Cancers*. 2021;13:3819. doi: 10.3390/cancers13153819
11. Ajagallay S, Mane ShK, Singh G. Association of the serum-free T3 and T4 hormones in severe traumatic injury. *Int Surg J*. 2018;5(6):2195-98. doi: 10.18203/2349-2902.isj20182221
12. Gibson SC, Hartman DA, Schenck JM. The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine. *Emerg Med Clin N Am*. 2005;23:909-29. doi: 10.1016/j.emc.2005.03.015.
13. Kamilov FH, Ganeev TI, Kozlov VN, et al. Choice of method of application and dose of thiamazole for modeling hypothyroidism in laboratory rats. *Biomedicina*. 2018;1:59-70. (In Russ.). [Камилов Ф.Х., Ганеев Т.И., Козлов В.Н., и др. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс. *Биомедицина*. 2018;1:59-70].
14. Miromanov AM, Gusev KA. Osteogenesis Hormonal Regulation: Review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(4):120-130. (In Russ.). [Мироманов А.М., Гусев К.А. Гормональная регуляция остеогенеза: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(4):120-130]. doi: 10.21823/2311-2905-1609
15. Mahmurov AM, Yuldasheva MA, Yuldashev AYU. Ultrastructure of cells of folliculi of the thyreoid gland in hypo- and hypercalcaemia. *Bulletin of emergency medicine*. 2019;12(2):55-60. (In Russ.). [Махмуров А.М., Юлдашева М.А., Юлдашев А.Ю. Ультраструктура клеток фолликулов щитовидной железы при гипо- и гиперкальциемии. *Вестник экстренной медицины*. 2019;12(2):55-60].

УДК 611.134.9

DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-159-164



Результаты оценки изменения гемодинамики на уровне позвоночных артерий и вен при проведении функциональных проб по данным УЗИ

© В.Н. Николенко^{1, 2}, А.С. Мошкин³, М.А. Халилов³¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)³ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» (Орел, Россия)

Аннотация

Цель – оценить влияние характера хода позвоночных артерий и вен на результаты расчетов гемодинамических показателей при проведении УЗИ с функциональными пробами.

Материал и методы. В наблюдении с использованием оборудования Samsung SonoAce R7 и GE Logiq F6 были обследованы 252 добровольца. Изучили гемодинамику на уровне второго сегмента позвоночных артерий и вен в покое, при поворотах, наклоне и подъеме головы. Результаты обработаны в Microsoft Excel 2007, выполнен статистический анализ.

Результаты. Без учета стороны визуализации проанализировано 504 сосудистых комплекса. При оценке артерий наибольшие показатели максимальной скорости кровотока были при подъеме головы у женщин при прямолинейном ходе сосудов. Наименьшая средняя скорость кровотока определялась в группе мужчин с непрямолинейным ходом сосудов при наклоне головы. Наибольшая объемная скорость кровотока была зарегистрирована в группе женщин в случае непрямолинейного хода сосудов при выполнении подъема головы. Для позвоночных вен наибольшие показатели максимальной и минимальной скорости венозного кровотока были отмечены среди мужчин при прямолинейном ходе сосудов при подъеме головы. Наиболее высокие значения средней и объемной скорости кровотока были отмечены среди мужчин, имевших прямолинейный характер хода сосудов. Максимальные значения расчетной объемной скорости венозного кровотока были отмечены в группах с прямолинейным ходом сосудов среди мужчин – до 19,42±14,85 мл/мин. (Ме – 12,45 мл/мин.), среди женщин – 18,52±15,30 мл/мин. (Ме – 10,50 мл/мин.).

Выводы. Полученные сведения позволяют совершенствовать программное обеспечение и более глубоко анализировать индивидуальные изменения в процессе обследования пациентов, оценивать

эффективность проводимого лечения и реабилитации, проводить анализ многофакторных моделей.

Ключевые слова: позвоночные артерии, позвоночные вены, доплерография.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Николенко В.Н., Мошкин А.С., Халилов М.А. Результаты оценки изменения гемодинамики на уровне позвоночных артерий и вен при проведении функциональных проб по данным УЗИ. Наука и инновации в медицине. 2023;8(3):159-164. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-159-164

Сведения об авторах

Николенко В.Н. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии; заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии. ORCID: 0000-0001-9532-9957 E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Мошкин А.С. – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф. ORCID: 0000-0003-2085-0718 E-mail: as.moshkin@internet.ru

Халилов М.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф. ORCID: 0000-0003-3529-0557 E-mail: halilov.66@mail.ru

Автор для переписки

Мошкин Андрей Сергеевич

Адрес: Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, ул. Октябрьская, 25, г. Орел, Россия, 302028.

E-mail: as.moshkin@internet.ru

Рукопись получена: 10.04.2023

Рецензия получена: 11.05.2023

Решение о публикации принято: 11.06.2023

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева» Министерства науки и высшего образования РФ (протокол №25 от 16 ноября 2022 г.).

Analysis of hemodynamic changes in vertebral arteries and veins during functional tests with ultrasound monitoring

© Vladimir N. Nikolenko^{1, 2}, Andrei S. Moshkin³, Maksud A. Khalilov³¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)²M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)³Orel State University named after I.S. Turgenev (Orel, Russia)

Abstract

Aim – to evaluate the correlation between the course of vertebral arteries and veins and the results of calculations of hemodynamic parameters during ultrasound with functional tests.

Material and methods. In the observation, 252 volunteers were examined using Samsung SonoAce R7 and GE Logiq F6 equipment. The hemodynamics was studied at the level of the second segment of

the vertebral arteries and veins at rest, when turning, tilting and lifting the head. The results were processed using Microsoft Excel 2007 with subsequent statistical analysis.

Results. 504 vascular complexes were analyzed without taking into account the visualization side. When assessing the arteries, the highest maximum blood flow velocity was registered when lifting the head in women with a rectilinear course of the vessels. In the group of men with non-rectilinear

course of vessels, the lowest average blood flow velocity was registered when tilting the head. The highest volume flow was recorded in case of non-rectilinear vascular course in women when lifting the head.

For vertebral veins, the highest indicators of maximum and minimum venous blood flow rates were observed in men with a rectilinear course of vessels when lifting the head. The highest values of the average flow velocity and volume flow were noted in men who had a rectilinear course of the vessels. The maximum values of the calculated venous volume flow were registered in groups with rectilinear vascular course: in men up to 19.42 ± 14.85 ml/min. (Me – 12.45 ml/min.), in women – 18.52 ± 15.30 ml/min. (Me – 10.50 ml/min.).

Conclusion. The data obtained by the study contributes to improving the software and analysis of individual changes during patient examination, helps to evaluate the effectiveness of treatment and rehabilitation, as well as to analyze multifactorial models.

Keywords: vertebral arteries, vertebral veins, Doppler ultrasound.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Nikolenko VN, Moshkin AS, Khalilov MA. **Analysis of hemodynamic changes in vertebral arteries and veins during functional tests with ultrasound monitoring.** *Science and Innovations in Medicine.* 2023;8(3):159-164. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-159-164

Information about authors

Vladimir N. Nikolenko – PhD, Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, Head of the Department of the Normal and Topographic Anatomy. ORCID: 0000-0001-9532-9957 E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Andrei S. Moshkin – PhD, Associate professor of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine. ORCID: 0000-0003-2085-0718 E-mail: as.moshkin@internet.ru

Maksud A. Khalilov – PhD, Professor, Head of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine. ORCID: 0000-0003-3529-0557 E-mail: halilov.66@mail.ru

Corresponding Author

Andrei S. Moshkin

Address: Orel State University n.a. I.S. Turgenev, 25 Oktyabrskaya st., Orel, Russia, 302028.

E-mail: as.moshkin@internet.ru

Received: 10.04.2023

Revision Received: 11.05.2023

Accepted: 11.06.2023

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary. The study was approved by the Ethics Committee of Orel State University named after I.S. Turgenev (Protocol №25, November 16, 2022).

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время медицина широко использует высокоинформативные диагностические методы, позволяющие подробно оценивать анатомические структуры [1–3]. Оценка мозгового кровообращения является одной из важнейших клинических задач [4–9]. Многочисленные работы демонстрируют стремление специалистов оценить широту индивидуальной изменчивости сосудистого русла и наиболее полно осветить изменение гемодинамических показателей [10–14]. Ультразвуковая диагностика занимает уверенные позиции как один из наиболее востребованных методов диагностики и широко используется в амбулаторном звене [15, 16]. Важным преимуществом ультразвуковой диагностики является возможность оценивать анатомическую структуру магистральных сосудов и показатели гемодинамики с использованием импульсно-волновой доплерографии [3, 17]. Широкая доступность ультразвукового оборудования и безопасность выполнения исследований позволяют дополнять стандартные диагностические мероприятия проведением функциональных проб. Более детальное описание закономерностей изменения гемодинамики с учетом характера хода сосудов позволяет совершенствовать диагностические и лечебные алгоритмы в клинической практике [8, 18, 19].

ЦЕЛЬ

Оценить влияние характера хода позвоночных артерий и вен на результаты расчетов гемодинамических показателей при проведении УЗИ с функциональными пробами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение проводилось в амбулаторных условиях при участии 252 добровольцев в возрасте от 19 до 86 лет. В наблюдении были обследованы 78 мужчин и 174 женщины. Нами было использовано оборудование Samsung SonoAce R7 и GE Logiq F6 с линейными датчиками. При визуализации оценивались показатели гемодинамики с использованием программного обеспечения приборов в состоянии покоя, при повороте головы в стороны, а также при наклоне и подъеме (запрокидывании) головы. При оценке

венозного кровотока использовались методы стандартного анализа из функций для оценки гемодинамики артерий в оборудовании с определением максимальной и минимальной скорости кровотока и индексов гемодинамики (v_{Pi} , v_{Ri}). Оценка гемодинамических показателей проводилась на уровне V2 сегмента позвоночной артерии между поперечными отростками C6–C4 позвонков, на том же уровне проводилось изучение венозного кровотока позвоночных вен. В наблюдение не включались результаты обследования пациентов со значимо выраженными изменениями гемодинамики в бассейнах сонных и подключичных артерий. Полученные результаты были введены в электронные таблицы Microsoft Excel 2007. Данные сортировали с оценкой характера хода сосудов на протяжении костного канала поперечных отростков шейных позвонков и с учетом пола пациентов. Производился математический расчет средней и объемной скорости кровотока по данным доплерографии и морфометрии изучаемых сосудов. Был выполнен статистический анализ с определением средних и медианных значений, ошибки среднего и среднеквадратического отклонения, первого и третьего квартилей распределения результатов и коэффициента корреляции в процентах. При анализе статистической значимости изучаемых величин использовалась IBM SPSS Statistics 20.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате наблюдения без учета стороны визуализации было проанализировано 504 сосудистых комплекса, включавших позвоночные артерии и сопровождающие их вены. Среди женщин было выявлено 146 случаев прямолинейного хода сосудов и 202 случая непрямолинейного хода сосудов (**рисунок 1**). У мужчин было определено 70 сосудистых комплексов (**рисунок 2**) с прямолинейным ходом и 86 с непрямолинейным. При оценке статистической значимости данных для всех значений были получены результаты $p < 0,005$ по Стьюденту.

Анализ результатов функциональных проб на протяжении позвоночных артерий показал, что при прямолинейном характере хода сосудов наибольшая скорость

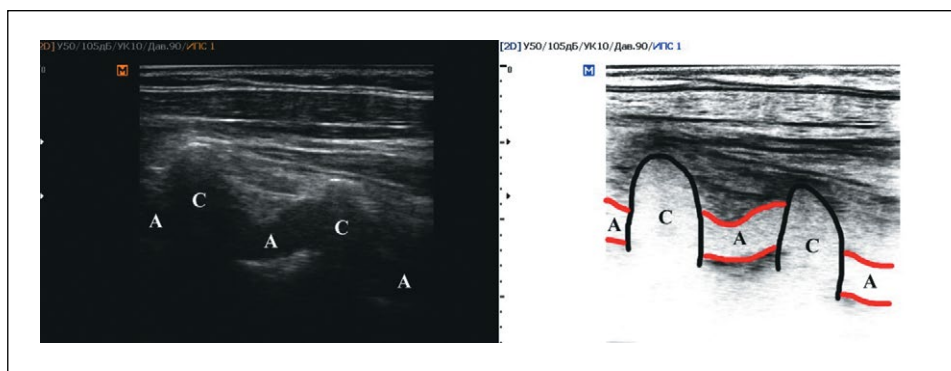


Рисунок 1. Пациент №245 Б, женщина 65 лет. Пример визуализации непрямолинейного хода сосудов на уровне V2 сегмента позвоночных артерий (SonoAce R7, линейный трансдюсер).

Figure 1. Patient No. 245 B, a 65-year-old woman. An example of visualization of the non-rectilinear course of vessels at the level of V2 segment of the vertebral arteries (SonoAce R7, linear transducer).

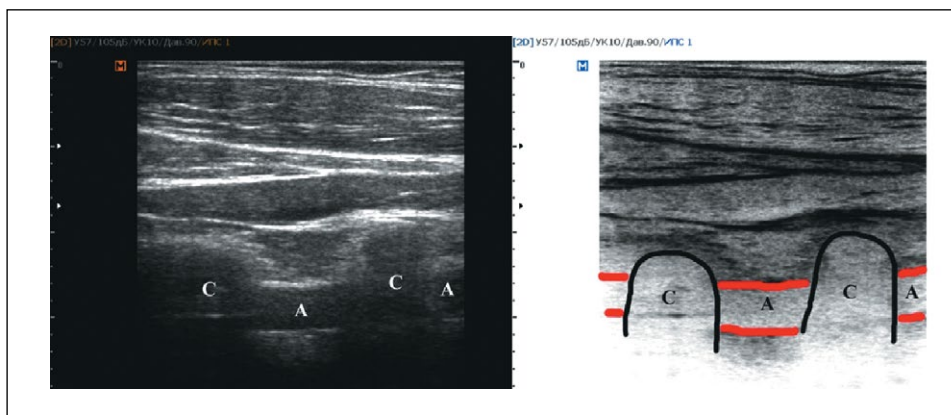


Рисунок 2. Пациент №3 А, мужчина 41 год. Пример визуализации прямолинейного хода сосудов на уровне V2 сегмента позвоночных артерий (SonoAce R7, линейный трансдюсер).

Figure 2. Patient No. 3 A, male 41 years old. An example of visualization of the rectilinear course of vessels at the level of V2 segment of the vertebral arteries (SonoAce R7, linear transducer).

кровотока отмечается у женщин при подъеме головы – среднее значение $39,02 \pm 11,59$ см/сек и наибольший результат медианной величины у мужчин – 35,71 см/сек.

Минимальные средние значения для максимальной (систолической) скорости кровотока были отмечены при наклоне головы у женщин – $32,19 \pm 9,26$ см/сек. с минимальным медианным результатом 30,44 см/сек.

Минимальная (диастолическая) скорость кровотока характеризовалась наибольшими результатами средних значений при подъеме головы среди мужчин и женщин до $9,97$ – $10,72$ см/сек. и наибольшим медианным результатом 9,74 см/сек. Коэффициенты вариации для всех показателей скорости кровотока были в диапазоне значений 31–45%.

Наименьшая медианная величина диастолической скорости кровотока была отмечена среди мужчин при повороте головы в сторону визуализации – 8,22 см/сек., у женщин при наклоне головы – 8,47 см/сек. Минимальные значения для средней величины составляли 9,08–9,18 см/сек.

Наибольшие значения P_i были отмечены среди мужчин при подъеме головы – $1,59 \pm 0,38$ при медиане 1,49. Наименьший медианный результат P_i был отмечен у женщин при повороте головы в сторону от датчика – 1,3.

Индексы гемодинамики R_i в целом изменялись слабо, медианные результаты находились в диапазоне 0,70–0,73

с коэффициентом вариации 9,6–12,9%.

Средняя расчетная скорость кровотока характеризовалась наибольшим средним значением у женщин при подъеме головы – $19,95 \pm 6,14$ см/сек. и наибольшим медианным результатом у мужчин при подъеме головы – 18,18 см/сек.

Наименьшие показатели медианы для скорости кровотока были зарегистрированы среди мужчин и женщин при наклоне головы, диапазон значений 15,5–15,77 см/сек.

Наибольшая величина объемной скорости кровотока была получена для мужчин при подъеме головы – $91,02 \pm 35,79$ мл/мин. с медианой распределения 82,67 мл/мин. В исходном состоянии у них было отмечено среднее значение $91,27 \pm 37,4$ мл/мин. и медианный результат составил 86,79 мл/мин. Самая низкая объемная скорость кровотока, полученная при расчете, оказалась в группе женщин при наклоне головы: среднее значение составило $75,56 \pm 31,6$ мл/мин. при медиане 68,02 мл/мин.

Самая высокая вариация результатов была выявлена при

расчете объемной скорости кровотока среди женщин при повороте головы в противоположную визуализации сторону – 84,25%. Наиболее низкие показатели вариации объемной скорости кровотока оказались в группе мужчин при наклоне и поворотах головы – в диапазоне 44,3–54,02%.

При оценке результатов функциональных проб на протяжении позвоночных артерий при непрямолинейном характере хода сосудов максимальная скорость кровотока характеризовалась наибольшими средними значениями среди женщин при подъеме головы – $37,54 \pm 9,57$ см/сек. с медианой распределения 37,96 см/сек. Наименьшие значения скорости кровотока были отмечены при наклоне головы среди мужчин, медиана 29,1 см/сек.

Наибольшее среднее значение минимальной скорости кровотока было отмечено при подъеме головы у женщин – $9,90 \pm 3,32$ см/сек. с медианой 9,17 см/сек. Наиболее низкий результат оказался у мужчин при наклоне головы: среднее значение $8,73 \pm 3,11$ см/сек. и медиана 7,89 см/сек. Коэффициент вариации скоростных показателей для наибольшего и меньшего значений скоростей составлял около 33–45%.

Наибольшее значение P_i было отмечено среди мужчин при повороте в противоположную визуализации сторону со средним результатом $1,49 \pm 0,29$ и медианой 1,44. Наименьшая медиана была отмечена в исходном состоянии у женщин – 1,24, наименьшая средняя величина оказалась при наклоне головы среди женщин – $1,30 \pm 0,25$.

Величины R_i в целом слабо отличались, находясь в диапазоне медианных значений от 0,68 до 0,73. Наименьшие величины были отмечены среди женщин при наклоне головы – 0,68.

Средняя скорость кровотока характеризовалась наибольшими величинами среди женщин при наклоне головы – среднее значение $17,91 \pm 5,77$ см/сек. и медиана 16,23 см/сек. Самый низкий средний результат отмечался среди мужчин при наклоне головы – $15,78 \pm 4,82$ см/сек. и медиана 14,75 см/сек. Коэффициент вариации находился в диапазоне, близком к 35–49%.

Объемная скорость кровотока характеризовалась наибольшим значением медианы при подъеме головы у женщин – 89,82 мл/мин. Наименьшая величина медианы была зарегистрирована среди мужчин при наклоне головы – 69,48 мл/мин. Наименьшие средние результаты у мужчин при наклоне головы – 78,2–84,98 мл/мин. Наименьшая величина коэффициента вариации была отмечена при повороте в сторону от датчика среди мужчин и при подъеме головы у женщин – 39,22–46,17%.

Результаты функциональных проб на протяжении позвоночных вен при прямолинейном характере хода сосудов показывают, что максимальная скорость кровотока наблюдается у мужчин при подъеме головы – в среднем $20,57 \pm 12,99$ см/сек. при медианном результате 14,37 мл/мин. Самые низкие значения средней скорости кровотока отмечены при повороте головы в сторону визуализации у мужчин – $12,63 \pm 7,05$ см/сек. В группе женщин при повороте головы в сторону от установленного датчика среднее значение было $12,23 \pm 7,62$ см/сек. Наименьшее медианное значение отмечено при повороте головы к датчику, при этом результат у мужчин составлял 8,54 см/сек, у женщин – 10,27 см/сек. Наибольшие значения вариации были отмечены при наклоне головы среди женщин и подъеме головы у мужчин – диапазон значений 82–88%.

Минимальная скорость кровотока характеризовалась наибольшими средними значениями при подъеме головы среди мужчин – $15,76 \pm 11,01$ см/сек. при медиане 10,92 см/сек. Наименьший средний результат был зарегистрирован при повороте в сторону визуализации со средним значением для мужчин $8,9 \pm 5,75$ см/сек. и медианой 5,4 см/сек.

Наибольшее значение медианы для vR_i было отмечено при повороте головы в сторону визуализации. У мужчин и женщин оно составило 0,39. Самый низкий показатель медианы vR_i соответствовал 0,31 при повороте головы в сторону от установленного ультразвукового датчика.

Индекс vR_i характеризовался наибольшими величинами медианы при повороте головы в сторону визуализации: у мужчин – 0,32, а у женщин наименьшие значения для медианы – 0,27.

Самые высокие значения медианы скорости венозного кровотока были отмечены среди мужчин и женщин при подъеме головы – 11,64–11,83 см/сек. при средних значениях 18,14–18,47 см/сек. Наименьший результат средней скорости был отмечен у мужчин при повороте головы в сторону визуализации – $10,84 \pm 7,17$ см/сек. с медианой 7,17 см/сек.

Объемная скорость кровотока характеризовалась наибольшим средним результатом у мужчин и женщин при подъеме головы – 18,52–19,42 мл/мин. Наибольшее

значение медианы было зарегистрировано среди мужчин при подъеме головы – 12,45 мл/мин. Наименьшие значения объемной скорости венозного кровотока отмечены у женщин при повороте головы в сторону визуализации – $12,47 \pm 7,43$ мл/мин. с медианой 8,59 мл/мин.

По результатам функциональных проб на протяжении позвоночных вен при непрямолинейном характере хода сосудов максимальная скорость венозного кровотока была отмечена среди мужчин при подъеме головы – в среднем $14,61 \pm 12,93$ см/сек. при медиане 7,38 см/сек. Наиболее низкая скорость наибольшего венозного кровотока была отмечена у мужчин при повороте в противоположную визуализации сторону – в среднем $9,66 \pm 6,55$ см/сек. с медианой распределения 6,5 см/сек.

Минимальная скорость венозного кровотока имела наименьшие значения при повороте головы среди мужчин в сторону установленного датчика, среднее значение – $7,55 \pm 4,7$ см/мин. с медианой 5,16 см/мин. Наибольшее значение медианы для минимальной скорости венозного кровотока было отмечено при подъеме и наклоне головы у женщин – 7,08 см/мин. и 7,37 см/сек. Наибольший средний результат для минимальной скорости венозного кровотока у мужчин был зарегистрирован при подъеме головы – $11,1 \pm 7,98$ см/сек.

Индексы гемодинамики характеризовались наибольшими результатами vR_i , vR_i среди мужчин и женщин при повороте головы в противоположную визуализации сторону, а наименьший результат был отмечен при наклоне головы у женщин. Таким образом, наибольшие значения медианы vR_i составили 0,38–0,43, а для величины vR_i – 0,3–0,33. Наименьшее значение vR_i – 0,35 при наклоне и подъеме головы у женщин и самый низкий показатель медианы vR_i – 0,29 при наклоне головы у женщин. Коэффициент вариации для индексов гемодинамики находился в диапазоне 37–44%.

Средняя скорость венозного кровотока имела одинаково высокие значения медианы при подъеме головы среди мужчин и женщин, а также при наклоне у женщин – 8,97 см/сек. Наименьшее значение средней скорости было отмечено при повороте в сторону визуализации среди мужчин, медиана достигала 6,42 см/сек.

Объемная скорость кровотока характеризовалась наибольшей величиной медианы – 7,38 мл/мин. среди мужчин при подъеме головы. Среднее значение объемной скорости венозного кровотока независимо от пола в случае непрямолинейного характера хода сосудов в основном составляло 10–13 мл/мин. Наиболее низкие показатели объемной скорости кровотока были отмечены при повороте в сторону установленного датчика у женщин – при значении медианы 6,03 мл/мин. В группе мужчин наименьшее среднее значение – $10,23 \pm 8,22$ мл/мин. при медиане 5,82 мл/мин.

■ ВЫВОДЫ

Представленное наблюдение демонстрирует возможности оценки гемодинамики при проведении клинических исследований с учетом анатомических особенностей пациентов. Динамическое изменение показателей гемодинамики

является способом компенсации внешних воздействий, возникающих при движениях в шейном отделе позвоночника, обеспечивая стабильные показатели. Важным итоговым показателем служит наибольшая объемная скорость артериального кровотока, отмеченная при непрямолинейном ходе сосудов у женщин при выполнении ими подъема головы с медианой 89,82 мл/мин. В группе женщин с прямолинейным характером хода сосудов при наклоне головы определялась наименьшая медиана объемной скорости кровотока – 68,02 мл/мин.

Максимальные значения расчетной объемной скорости венозного кровотока были отмечены в группах с прямолинейным ходом сосудов – среди мужчин с медианой до 12,45 мл/мин., а среди женщин 10,5 мл/мин. Низкие результаты объемной скорости венозного кровотока были также при непрямолинейном характере хода сосудов при

повороте в сторону от области визуализации – как среди мужчин, так и женщин. Наиболее низкие показатели медианы были отмечены среди женщин – 6,03 мл/мин. при повороте головы к датчику.

Анализ различий в диапазонах изменчивости доплерографических показателей позволяет совершенствовать программное обеспечение и более глубоко оценивать индивидуальные изменения гемодинамики в процессе проведения обследования пациентов. В практическом здравоохранении подобные данные позволяют оценивать эффективность проводимого лечения и реабилитации, выполнять анализ многофакторных моделей и совершенствовать методы реконструктивных сосудистых вмешательств.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Antonov GI, Chmutin GE, Miklashevich ER, et al. Carotid artery dissection and blowout as a brachiocephalic artery stenting complications. *Hospital medicine: Science and practice*. 2021;4(1):5-9. (In Russ.). [Антонов Г.И., Чмутин Г.Е., Миклашевич Э.Р., и др. Диссекция и разрыв сонной артерии как осложнения стентирования брахиоцефальных артерий. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021;4(1):5-9]. doi: 10.34852/GM3CVKG.2021.91.75.001
- Andreeva IV, Kalina NV, Grigoriev AS. Possibilities of ultrasound scanning of vessels of the head and neck. *Digital Diagnostics*. 2021;2(S2):30-31. (In Russ.). [Андреева И.В., Калина Н.В., Григорьев А.С. Возможности ультразвукового сканирования сосудов головы и шеи. *Digital Diagnostics*. 2021;2(S2):30-31]. doi: 10.17816/DD83205
- Kraynik VM, Novikov DI, Zaytsev AY, et al. Experience of clinical use of ultrasound guidance for cervical plexus block in reconstructive carotid surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(1):35-41. (In Russ.). [Крайник В.М., Новиков Д.И., Зайцев А.Ю., и др. Опыт клинического применения ультразвуковой навигации для выполнения блокады шейного сплетения в реконструктивной хирургии сонных артерий. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(1):35-41]. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-35-41
- Batrashov VA, Yudaev SS, Zemlyanov AV, Marynich AA. Results of surgical and conservative treatment of patients with asymptomatic pathological tortuosity of internal carotid arteries. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2022;17(3):38-41. (In Russ.). [Батрашов В.А., Юдаев С.С., Землянов А.В., Марынич А.А. Результаты хирургического и консервативного лечения пациентов с асимптомной патологической извитостью внутренних сонных артерий. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(3):38-41]. doi: 10.25881/20728255_2022_17_3_38
- Beloyartsev DF. Some comments on the 2017 European recommendations for the treatment of atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries. *Angiology and vascular surgery*. 2019;25(1):109-114. (In Russ.). [Белоярцев Д.Ф. Некоторые комментарии к европейским рекомендациям 2017 г. по лечению атеросклеротических поражений брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(1):109-114]. doi: 10.33529/angio2019115
- Gavrilenko AV, Al-Yousef NN, Kuklin AV, et al. Minimally invasive carotid artery surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;(6-2):59-64. (In Russ.). [Гавриленко А.В., Аль-Юсеф Н.Н., Куклин А.В., и др. Малоинвазивная хирургия сонных артерий. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;(6-2):59-64]. doi: 10.17116/hirurgia202106259
- Dol AV, Ivanov DV, Bakhmetyev AS, et al. Influence of the internal carotid arteries stenosis on the hemodynamics of the circle Willis communicating arteries: a numerical study. *Russian Journal of Biomechanics*. 2021;25(4):356-368. (In Russ.). [Доль А.В., Иванов Д.В.,
- Бахметьев А.С., и др. Численное исследование влияния стеноза внутренних сонных артерий на гемодинамику артерий виллизиевого круга. *Российский журнал биомеханики*. 2021;25(4):356-368]. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2021.4.01
- Kuprin AA, Malyuga VYu. Possibilities of preoperative ultrasound of neck vessels in the diagnosis of non-recurrent laryngeal nerve. *Endocrine surgery*. 2019;13(3):118-132. (In Russ.). [Куприн А.А., Мальнога В.Ю. Возможности предоперационного ультразвукового исследования сосудов шеи в диагностике невозвратного гортанного нерва. *Эндокринная хирургия*. 2019;13(3):118-132]. doi: 10.14341/serg10354
- Nikolenko VN, Fomkina OA. Deformation-strength parameters of arteries of the brain in the II period of mature age. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1):41-46. (In Russ.). [Николенко В.Н., Фомкина О.А. Деформационно-прочностные параметры артерий головного мозга во II периоде зрелого возраста. *Сеченовский вестник*. 2019;10(1):41-46]. doi: 10.26442/22187332.2019.1.41-46
- Gayevsky YuG, Weber VR, Zakharova VM, et al. Ultrasound features of morphology of the second segment of vertebral arteries and their hemodynamics in healthy individuals and in patients with various stages of arterial hypertension. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019;1(10):33-38. (In Russ.). [Гаевский Ю.Г., Вебер В.Р., Захарова В.М., и др. Ультразвуковые особенности морфологии второго сегмента позвоночных артерий и их гемодинамики у здоровых лиц и у пациентов с различными стадиями артериальной гипертензии. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019;1(10):33-38]. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-1-33-38
- Tokar OO, Zhmerenetsky KV, Zadneprovskaya VV. The state of cerebral venous circulation in young patients with arterial hypertension accompanied by migraine or tension headache. *Far Eastern Medical Journal*. 2019;3:6-14. (In Russ.). [Токарь О.О., Жмеренетский К.В., Заднепровская В.В. Состояние церебрального венозного кровообращения у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, сопровождающейся мигренью или головной болью напряжения. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019;3:6-14]. doi: 10.35177/1994-5191-2019-3-6-14
- Tsvetkova NV, Sluchanko EI. Computer simulation of atherosclerotic process influence in the internal carotid artery on the hemodynamics of brachiocephalic arteries and the circle of Willisian. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2022;15(5):73-80. (In Russ.). [Цветкова Н.В., Случанко Е.И. Компьютерное моделирование влияния атеросклеротического процесса во внутренней сонной артерии на гемодинамику брахиоцефальных артерий и виллизиева круга. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(5):73-80]. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(5).73-80
- Gavrilenko AV, Nikolenko VN, Al-Yusef NN, et al. Correlation between morphological and biomechanical features and carotid atherosclerosis. *Science and Innovations in Medicine*. 2022;7(3):160-163. (In Russ.). [Гавриленко А.В., Николенко В.Н., Аль-Юсеф Н.Н., и др. Корреляция

между морфологическими и биомеханическими особенностями и атеросклерозом сонных артерий. *Наука и инновации в медицине*. 2022;7(3):160-163]. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-160-163

14. Nikolenko VN, Fomkina OA, Gladilin YuA. *Anatomy of intracranial arteries of the vertebrobasilar system*. М., 2014:108. (In Russ.). [Николенко В.Н., Фомкина О.А., Гладилин Ю.А. *Анатомия внутричерепных артерий вертебробазилярной системы*. М., 2014:108]. ISBN 978-5-7213-0443-9

15. Gayevsky YuG, Weber VR, Zakharova VM. Morphohemodynamic asymmetries in patients with arterial hypertension and their possible role in the pathogenesis of hypertension. *Bulletin of the Novgorod State University*. 2021;3(124):112-116. (In Russ.). [Гаевский Ю.Г., Вебер В.Р., Захарова В.М. Морфо-гемодинамические асимметрии у больных артериальной гипертензией и их возможная роль в патогенезе гипертонии. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2021;3(124):112-116]. doi: 10.34680/2076-8052.2021.3(124):112-116

16. Kuznetsov EP, Nikolenko VN, Chuchkov VM, Muravyeva OV. *Morphological and technological bases of ultrasound diagnostics*. Izhevsk, 2016:228. (In Russ.). [Кузнецов Е.П., Николенко В.Н., Чучков В.М., Муравьева О.В. *Морфологические и технологические основы ультразвуковой диагностики*. Ижевск, 2016:228]. ISBN 978-5-7659-0941-6

17. Tardov MV, Boldin AV, Razumov AN. The role of the cerebral and cervical arteries ultrasound examination in migraine diagnosis. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2022;3(3):114-121. (In Russ.). [Тардов М.В., Болдин А.В., Разумов А.Н. Роль ультразвукового исследования артерий головы и шеи в диагностике мигрени. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2022;3(3):114-121]. doi: 10.46563/2686-8997-2022-3-3-114-121

18. Grigorieva EV, Nosova AG, Dalibaldyan VA, Krylov VV. Spontaneous dissection of the internal carotid artery: combined use of ultrasound and CT angiography. *Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics*. 2020;10(2):244-251. (In Russ.). [Григорьева Е.В., Носова А.Г., Далибалдян В.А., Крылов В.В. Спонтанная диссекция внутренней сонной артерии: сочетанное применение УЗИ и КТ-ангиографии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2020;10(2):244-251]. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-244-251

19. Ratushnaya VV, Stepanov SO, Poljakov AP, et al. Ultrasound examination in cancer patients in planning of reconstructive surgery. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019;4:17-22. (In Russ.). [Ратушная В.В., Степанов С.О., Поляков А.П., и др. Опыт применения ультразвукового исследования у онкологических пациентов при планировании реконструктивно-пластических операций. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019;4:17-22]. doi: 10.17116/plast.hirurgia201904117

УДК 611.736.911

DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-165-168



Ультраструктурная организация мышечной ткани мышцы, поднимающей задний проход человека

© С.Н. Чемидронов, А.В. Колсанов, Г.Н. Суворова

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

Аннотация

Цель – электронно-микроскопическое изучение мышечной ткани мышцы, поднимающей задний проход человека.

Материал и методы. В работе изучена мышечная ткань мышцы, поднимающей задний проход человека. Проведено светооптическое и электронно-микроскопическое изучение мышечной ткани.

Результаты. Проведенное изучение ультраструктурной организации мышечной ткани мышцы, поднимающей задний проход человека, показывает, что она соответствует строению скелетной мышечной ткани – состоит из мышечных волокон, являющихся клеточно-симпластическими структурами. Основной объем миосимпласта занимают расположенные по его продольной оси миофибриллы, имеющие отчетливо выраженную саркомерную организацию – саркомеры разделены Z-линиями, по обе стороны от центрально расположенной M-линии располагается темный диск, по обе стороны от Z-линий располагаются светлые диски.

Вывод. Мышца, поднимающая задний проход человека, относится к поперечнополосатой скелетной мышечной ткани локомоторного типа.

Ключевые слова: мышца, поднимающая задний проход; скелетная мышечная ткань; электронная микроскопия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Чемидронов С.Н., Колсанов А.В., Суворова Г.Н. Ультраструктурная организация мышечной ткани мышцы, поднимающей задний проход человека. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):165-168.

doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-165-168

Сведения об авторах

Чемидронов С.Н. – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии человека. ORCID: 0000-0002-9843-1065 E-mail: s.n.chemidronov@samsmu.ru

Колсанов А.В. – д-р мед. наук, профессор РАИ, заведующий кафедрой оперативной хирургии, клинической анатомии с курсом инновационных технологий. ORCID: 0000-0002-4144-7090 E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru

Суворова Г.Н. – д-р биол. наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии. ORCID: 0000-0002-0462-1344

E-mail: g.n.suvorova@samsmu.ru

Автор для переписки

Чемидронов Сергей Николаевич

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

E-mail: s.n.chemidronov@samsmu.ru

Рукопись получена: 27.03.2023

Рецензия получена: 21.05.2023

Решение о публикации принято: 22.05.2023

Human levator ani muscular tissue ultrastructural organization

© Sergei N. Chemidronov, Aleksandr V. Kolsanov, Galina N. Suvorova

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – an electron microscopic study of the muscle tissue of levator ani muscle in human.

Material and methods. The paper describes the muscle tissue of levator ani muscle. The data was obtained by light-optical and electron microscopic examination of muscle tissue.

Results. The study of the ultrastructural organization of the muscle tissue of levator ani muscle in human shows that it corresponds to the structure of skeletal muscle tissue – it consists of muscle fibers that are cellular-symplastic structures. The main volume of the myosimplast is occupied by myofibrils located along its longitudinal axis, having a distinct sarcomeric organization – sarcomeres are separated by Z-lines, a dark disc is located on both sides of the centrally located M-line, light discs are located on both sides of the Z-lines.

Conclusion. Levator ani muscle in human belongs to the striated skeletal muscle tissue of the locomotor type.

Keywords: levator ani muscle, skeletal muscular tissue, electronic microscopy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Chemidronov SN, Kolsanov AV, Suvorova GN. Human levator ani muscular tissue ultrastructural organization. *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(3):165-168. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-165-168

Information about authors

Sergei N. Chemidronov – PhD, Associate professor, the Head of the Department of Human Anatomy. ORCID: 0000-0002-9843-1065 E-mail: s.n.chemidronov@samsmu.ru

Aleksandr V. Kolsanov – PhD, Professor of RAS, the Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with a course of innovative technologies. ORCID: 0000-0002-4144-7090 E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru

Galina N. Suvorova – PhD, Professor, the Head of the Department of Histology and Embryology. ORCID: 0000-0002-0462-1344 E-mail: g.n.suvorova@samsmu.ru

Corresponding Author

Sergei N. Chemidronov

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

E-mail: s.n.chemidronov@samsmu.ru

Received: 27.03.2023

Revision Received: 21.05.2023

Accepted: 22.05.2023

■ ВВЕДЕНИЕ

В реализации функций диафрагмы таза и органов малого таза огромное значение имеют мышцы, образующие тазовое дно, к которым в первую очередь относится мышца, поднимающая задний проход. Роль этой мышцы в обеспечении функций диафрагмы таза сложно переоценить: именно она не только обеспечивает удержание органов малого таза, но и участвует в регуляции таких физиологических жизненно важных процессов, как дефекация, мочеиспускание, родовая деятельность у женщин. Недостаточность функционального состояния мышцы, поднимающей задний проход, является огромной медико-социальной проблемой. Хроническую тазовую боль, согласно подсчетам клиницистов, испытывают порядка 6% населения [1, 2]. При этом, несмотря на достаточно высокую частоту указанного синдрома, его этиология на сегодняшний день остается неуточненной.

Отдельной клинической проблемой является возможность повреждения тазового дна, которое может возникнуть из-за повышенного внутрибрюшного давления (например, при беременности, ожирении или даже хроническом кашле). Это, в свою очередь, может вызвать опускание промежности (синдром нисходящей промежности) вплоть до полного выпадения влагалища или прямой кишки. Возникают вопросы – от чего именно зависит возникновение недостаточной функции мышцы, поднимающей задний проход, от каких морфологических особенностей мышечной ткани может зависеть нарушение ее структурной целостности? Ответить на эти вопросы можно, лишь зная структурную организацию мышечной ткани и особенности ее строения в норме.

Следует отметить, что скелетная мышечная ткань и ее функциональная специализация постоянно находятся в поле зрения морфологического сообщества и принципиальная структурная организация скелетной мышечной ткани изучена достаточно хорошо.

Что же касается мышцы, поднимающей задний проход, то, несмотря на явную актуальность проблемы изучения гистологического строения ее мышечной ткани с учетом клинического значения, работы по изучению качественной характеристики мышечной ткани данной мышцы отсутствуют.

■ ЦЕЛЬ

Электронно-микроскопическое изучение мышечной ткани мышцы, поднимающей задний проход человека.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ткань мышцы, поднимающей задний проход, получали из патологоанатомического отделения ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова г. Самары. Для гистологического исследования забирали фрагмент мышечной ткани размером 0,5х0,5х1,0 см, фиксировали раствором FineFix (Milestone, Италия). Фотодокументирование изображений и проведение линейных измерений проводили на микроскопе Leica UC 7 с помощью его программного обеспечения.

Для электронной микроскопии участки скелетной мышечной ткани фиксировали в 2,5% глутаральдегиде на 0,1 М фосфатном буфере (pH-7,4), постфиксировали в 1% растворе осмиевой кислоты. Полутонкие срезы

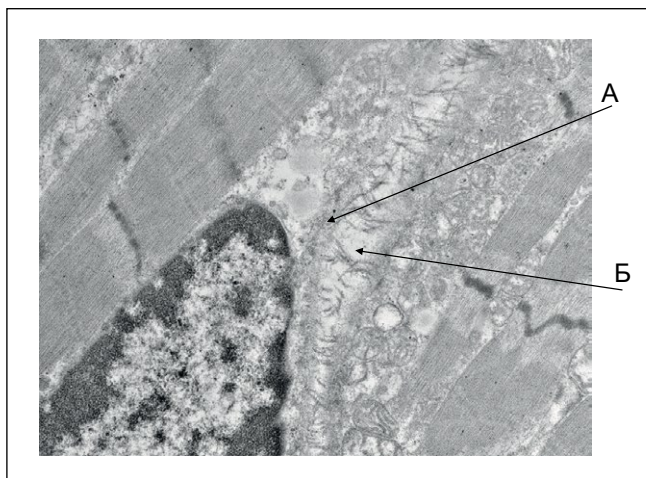


Рисунок 1. Фрагмент мышечных волокон мышцы, поднимающей задний проход. А – базальная мембрана, Б – коллагеновые фибриллы.

Figure 1. Levator ani muscular fibers fragment. A – basement membrane, Б – collagen fibrils.

окрашивали толуидиновым синим, ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, просматривали и фотографировали в электронном микроскопе Hitachi HT 7700 Exalens (Япония).

Проведенное исследование одобрено биоэтическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Мышца, поднимающая задний проход (m. levator ani), является ключевым компонентом тазового дна. Она представляет собой широкий мышечный лист, который прикрепляется к телам лобковых костей спереди, седалищным костям сзади и фасции внутренней запирающей мышцы, и состоит из трех основных частей: лобково-прямокишечной, лобково-копчиковой и подвздошно-копчиковой.

Электронно-микроскопическое изучение мышечных волокон мышцы, поднимающей задний проход человека, показало, что ее волокна имеют строение, типичное для

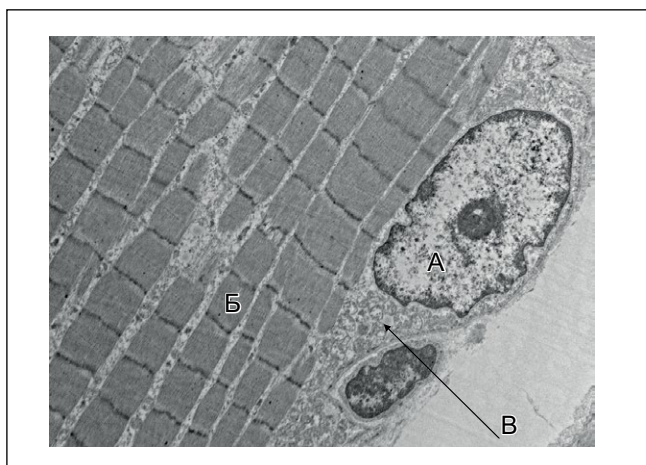


Рисунок 2. Фрагмент мышечного волокна мышцы, поднимающей задний проход человека. А – ядро миосимпласта, Б – миофибриллы, В – скопление митохондрий вокруг ядра и под сарколеммой.

Figure 2. Levator ani muscular fiber fragment. A – myosinplast nucleus, Б – myofibrils, В – mitochondria concentrated around nucleus and beneath sarcolemma.

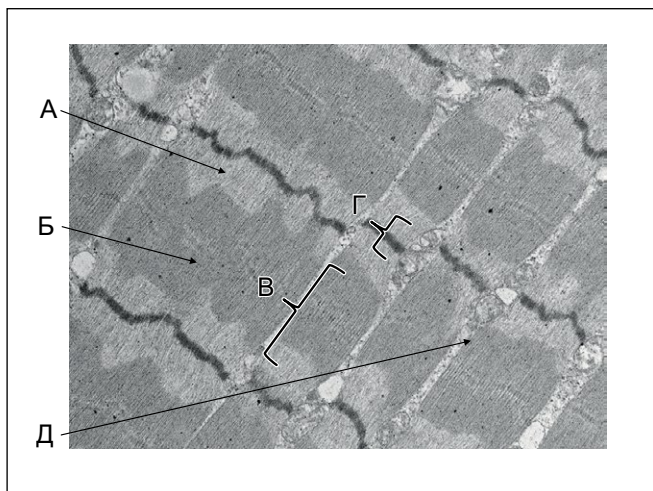


Рисунок 3. Миофибриллы мышечных волокон мышцы, поднимающей задний проход человека. А – Z-линия, Б – М-линия, В – темный диск, Г – светлый полудиск, Д – митохондрии.

Figure 3. Myofibrils in levator ani muscular fiber fragment. А – Z-line, Б – M-line, В – dark disc, Г – light disc, Д – mitochondria.

скелетной мышечной ткани, и являются клеточно-симпластическими структурами, состоящими из миосимпласта и миосателлитоцитов.

Миосимпласты покрыты базальной мембраной, связанной с коллагеновыми фибриллами эндомизия.

Мышечные волокна располагаются настолько плотно, что коллагеновые фибриллы вплетаются в сарколемму соседних волокон (**рисунок 1**).

По периферии миосимпластов располагаются ядра, средний объем которых составляет $159,78 \pm 12,54 \text{ мкм}^3$. Ядра имеют различную электронную плотность, чаще всего в них преобладает мелкодисперсный хроматин, часто содержат 1-2 достаточно крупных ядрышка (**рисунок 2**). Миосателлитоциты располагаются крайне редко, в соответствии с единой характеристикой скелетной мышечной ткани, отделены от миосимпласта плазмолеммой, снаружи покрыты базальной мембраной.

Миофибриллы, занимающие основной объем миосимпласта, располагаются по его продольной оси (**рисунок 3**). Средний диаметр миофибрилл оставляет $0,56 \pm 0,11 \text{ мкм}$, их объемная плотность составляет в среднем $80,23 \pm 5,8\%$, на поперечных срезах волокон различима их гексагональная форма.

Миофибриллы имеют отчетливо выраженную саркомерную организацию. Саркомеры разделены Z-линиями, по обе стороны от центрально расположенной М-линии располагается темный диск, в центре которого хорошо различаются Н-полоски. По обе стороны от Z-линий располагаются светлые диски.

Соседние миофибриллы разделяются между собой саркоплазмой, содержащей митохондрии. Обычно митохондрии располагаются на уровне светлых дисков (**рисунок 3**), но также могут располагаться скоплениями под сарколеммой и вокруг ядра (рисунки 1, 2). Стереометрический анализ электронных микрофотографий показывает, что объемная плотность митохондрий составляет $8,12 \pm 0,8\%$ от общего объема мышечного волокна.

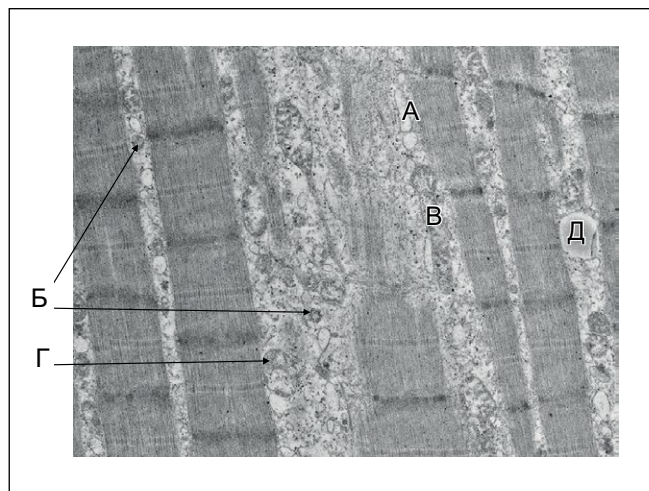


Рисунок 4. Фрагмент мышечного волокна мышцы, поднимающей задний проход человека. А – саркоплазматический ретикулум, Б – гранулы гликогена, В – митохондрии, Г – рибосомы, Д – липидная капля.

Figure 4. Levator ani muscular fiber fragment. А – sarcoplasmic reticulum, Б – glycogen particles, В – mitochondria, Г – ribosomes, Д – lipid droplet.

Саркоплазматический ретикулум имеет вид цистерн, расположенных между миофибриллами (**рисунок 4**), там же – гранулы гликогена, немногочисленные рибосомы, и встречаются жировые капли.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из проблем хирургии является морфогенез запирательных, промежностных, седалищных грыж. Являясь редкими заболеваниями, последние представляют большую трудность для диагностики и лечения. Недиагностированные седалищные и промежностные грыжи могут быть причиной хронической тазовой боли, не поддающейся консервативному лечению [3]. Усилия хирургов направлены на разработку операционного доступа к грыжам тазового дна [4], однако проведение лечебных мероприятий может быть эффективным лишь при условии понимания структурной организации и органоспецифических особенностей мышечной ткани, которая может подвергаться патологическим процессам. Отсутствие же четкого представления о ее гистологической организации существенно затрудняет разработку способов коррекции и профилактики дистрофических изменений. Мышца, поднимающая задний проход, играет важнейшую роль с точки зрения формирования динамической основы тазового дна.

В настоящее время в классификации мышечных тканей отдельно выделена несkeletalная поперечнополосатая мышечная ткань висцеральных органов, образующая мышцы нелокомоторного (висцерального) аппарата. Такой вид локализуется в нижней трети пищевода, дистальном отделе прямой кишки. В этом виде исчерченной мышечной ткани существует тесный контакт с гладкой мышечной тканью. Согласно изученной нами литературе, мышца, поднимающая задний проход, должна содержать среди мышечных волокон гладкие миоциты [5]. Однако проведенное нами исследование эти данные не подтвердило.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ ультраструктурной организации мышечной ткани мышцы, поднимающей задний проход человека, показывает, что она соответствует строению скелетной мышечной ткани и имеет все признаки поперечнополосатой мышечной ткани локомоторного аппарата. Кроме того, она содержит миосателлиты, являющиеся маркерами

соматической мышечной ткани, то есть состоит из мышечных волокон, имеющих классическую клеточно-симпластическую организацию.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Korik VE, Kluyko DA, But-Husaim GV, Bogdan VG. Abdominal compartment syndrome: a state-of-the-art review of diagnostic and treatment. *Voennaya meditsina*. 2016;3:127-133. (In Russ.). [Корик В.Е., Клуйко Д.А., Бут-Гусаим Г.В., Богдан В.Г. Абдоминальный компартмент-синдром: современные аспекты диагностики и лечения. *Военная медицина*. 2016;3:127-133].
2. Esin RG, Fedorenko AI, Gorobets EA. Chronic nonspecific pelvic pain in women: a multidisciplinary problem (review). *Medical almanac*. 2017;5(50):97-99. (In Russ.). [Есин Р.Г., Федоренко А.И., Горобец Е.А. Хроническая неспецифическая тазовая боль у женщин:

мультидисциплинарная проблема (обзор). *Медицинский альманах*. 2017;5(50):97-99].

3. Miklos JR, O'Reilly MJ, Saye WB. Sciatic hernia as a cause of chronic pelvic pain in women. *Obstetrics and Gynecology*. 1998;91(6):998-1001. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00085-4

4. Gorelik SG, Kolesnikov SA, Myasnikov AD. *Surgical access to pelvic floor hernias*. Patent RU 2 269 302 C2, published. 02.10.2006. (In Russ.). [Горелик С.Г., Колесников С.А., Мясников А.Д. *Операционный доступ к грыжам тазового дна*. Патент RU 2 269 302 C2, опубл. 02.10.2006].

5. Nyangoh Timoh K, Deffon J, Moszkowicz D, et al. Smooth muscle of the male pelvic floor: an anatomic study. *Clinical Anatomy*. 2020;33(6):810-822. doi: 10.1002/ca.23515.hal-02397615

УДК 616.01

DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-169-175



Инструментальная зависимость в повседневной жизни и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ

© Н.В. Шарашкина¹, Н.М. Воробьева¹, И.В. Пермикина¹, Е.В. Селезнева²,
Л.Н. Овчарова², Е.Е. Попов¹, Ю.В. Котовская¹, О.Н. Ткачева¹

¹ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

²Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (Москва, Россия)

Аннотация

Цель – оценить частоту инструментальной зависимости в повседневной жизни и проанализировать ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц в возрасте ≥ 65 лет.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 4 308 человек (30% мужчин), проживающие в 11 регионах РФ, в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст 78 ± 8 лет). Большинство (60%) участников были обследованы в условиях поликлиники, каждый пятый – в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% – в интернатах/домах престарелых. Всем пациентам выполнили комплексную гериатрическую оценку, включая оценку инструментальной повседневной активности по шкале Лоутон.

Результаты. Среди пожилых людей выявлена высокая (54%) распространенность инструментальной зависимости в повседневной жизни, и с увеличением возраста этот показатель значительно возрастает, достигая 82% у лиц старше 85 лет. У пациентов с инструментальной зависимостью в повседневной жизни оказалась выше частота всех гериатрических синдромов (за исключением ортостатической гипотензии), из которых самыми распространенными были хронический болевой синдром (90%), синдром старческой астении (80%), базовая зависимость в повседневной жизни (78%), когнитивные нарушения (75%), вероятная депрессия (63%) и недержание мочи (54%). Однофакторный регрессионный анализ показал, что наличие инструментальной повседневной зависимости повышает шансы выявления других гериатрических синдромов в 1,6–5,9 раза.

Выводы. Результаты эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ демонстрируют высокую распространенность зависимости в инструментальной повседневной активности среди российской популяции. Также исследование дает представление о взаимосвязи инструментальной зависимости с различными гериатрическими синдромами.

Ключевые слова: инструментальная зависимость, старческая астения, гериатрические синдромы, пожилой пациент, базовая зависимость в повседневной жизни, комплексная гериатрическая оценка.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Шарашкина Н.В., Воробьева Н.М., Пермикина И.В., Селезнева Е.В., Овчарова Л.Н., Попов Е.Е., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. **Инструментальная зависимость в повседневной жизни и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ.** Наука и инновации в медицине. 2023;8(3):169-175. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-169-175

Сведения об авторах

Шарашкина Н.В. – канд. мед. наук, заведующая лабораторией общей гериатрии.

ORCID: 0000-0002-6465-4842 E-mail: sharashkina@inbox.ru

Воробьева Н.М. – д-р мед. наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения. ORCID: 0000-0002-6021-7864 E-mail: vorobyeva_nm@rgnkc.ru

Пермикина И.В. – научный сотрудник лаборатории общей гериатрии.

ORCID: 0000-0002-6530-932X E-mail: Permikina_iv@rgnkc.ru

Селезнева Е.В. – канд. экон. наук, старший научный сотрудник.

ORCID: 0000-0001-6623-6815 E-mail: evselezneva@hse.ru

Овчарова Л.Н. – д-р экон. наук, проректор.

ORCID: 0000-0002-7266-707X E-mail: lovcharova@hse.ru

Попов Е.Е. – ординатор. ORCID: 0000-0001-9666-9224 E-mail: rgnkc@rgnkc.ru

Котовская Ю.В. – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора

по научной работе. ORCID: 0000-0002-1628-5093 E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru

Ткачева О.Н. – д-р мед. наук, профессор, директор.

ORCID: 0000-0002-4193-688X E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Автор для переписки

Шарашкина Наталья Викторовна

Адрес: Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова, ул. 1-я Леонова, 16, г. Москва, Россия, 129226.

E-mail: sharashkina@inbox.ru

ГС – гериатрический синдром; КГО – комплексная гериатрическая оценка;

КБТФ – краткая батарея тестов физического функционирования; ИМТ – индекс

массы тела; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений;

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Рукопись получена: 24.04.2023

Рецензия получена: 31.05.2023

Решение о публикации принято: 05.06.2023

Dependence in instrumental activities of daily living and its associations with other geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPT

© Natalya V. Sharashkina¹, Natalya M. Vorobyeva¹, Irina V. Permikina¹, Elena V. Selezneva²,
Liliya N. Ovcharova², Evgenii E. Popov¹, Yuliya V. Kotovskaya¹, Olga N. Tkacheva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical Research Center (Moscow, Russia)

²National Research University Higher School of Economics (Moscow, Russia)

Abstract

Aim – to assess the frequency of disability in instrumental activities of daily living (IADLs) and to analyze its associations with other geriatric syndromes in persons aged ≥ 65 years.

Material and methods. The study involved 4,308 people (30% male) living in 11 regions of the Russian Federation, aged 65 to 107 years (average age 78 ± 8 years). The majority (60%) of participants were examined in a polyclinic, every fifth – in a hospital (20%) or at home (19%), 1% – in nursing homes. All patients underwent a comprehensive geriatric assessment, including an assessment of instrumental activities of daily living on the Lawton scale.

Results. Among the elderly, a high (54%) prevalence of dependence in IADLs was revealed, and with increasing age, this indicator increased significantly, reaching 82% in people over 85 years old. In patients with disability in IADLs, the frequency of all geriatric syndromes, except orthostatic hypotension, was higher, of which the most common were chronic pain syndrome (90%), frailty (80%), dependence in basic activities of daily living (ADLs) (78%), cognitive impairment (75%), probable depression (63%) and urinary incontinence (54%). One-factor regression analysis showed that the presence of disability in IADLs increases the chances of detecting other geriatric syndromes by 1.6–5.9 times.

Conclusion. The results of the EUCALYPT epidemiological study demonstrate a high prevalence of dependence in IADLs among the Russian population. The study also gives an idea of the relationship of dependence in IADLs with various geriatric syndromes.

Keywords: instrumental activities of daily living, frailty, geriatric syndromes, older adults, dependence in basic activities of daily living, geriatric assessment.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Sharashkina NV, Vorobyeva NM, Permikina IV, Selezneva EV, Ovcharova LN, Popov EE, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. **Dependence in instrumental activities of daily living and its associations with other geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPT.** *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(3):169-175. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-169-175

Information about authors

Natalya V. Sharashkina – PhD, Head of the Laboratory of General Geriatrics. ORCID: 0000-0002-6465-4842 E-mail: sharashkina@inbox.ru

Natalya M. Vorobyeva – PhD, Head of the Laboratory of Cardiovascular Aging. ORCID: 0000-0002-6021-7864 E-mail: vorobyeva_nm@rgnkc.ru

Irina V. Permikina – researcher at the Laboratory of General Geriatrics. ORCID: 0000-0002-6530-932X E-mail: Permikina_iv@rgnkc.ru

Elena V. Selezneva – PhD, senior researcher. ORCID: 0000-0001-6623-6815 E-mail: evselezneva@hse.ru

Liliya N. Ovcharova – PhD, vice-rector. ORCID: 0000-0002-7266-707X E-mail: lovcharova@hse.ru

Evgenii E. Popov – a resident doctor. ORCID: 0000-0001-9666-9224 E-mail: rgnkc@rgnkc.ru

Yuliya V. Kotovskaya – PhD, Professor, Deputy Director for research. ORCID: 0000-0002-1628-5093 E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru

Olga N. Tkacheva – PhD, Professor, Director. ORCID: 0000-0002-4193-688X E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Corresponding Author

Natalya V. Sharashkina

Address: Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, 16 1-st Leonova st., Moscow, Russia, 129226. E-mail: sharashkina@inbox.ru

Received: 24.04.2023

Revision Received: 31.05.2023

Accepted: 05.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Численность населения Российской Федерации, по данным Росстата на 2022 год, составила 145,1 млн человек, из них старше трудоспособного возраста 24%. Доля пожилого населения в настоящее время неуклонно растет, однако наиболее важным является не сам возраст человека, а качество его жизни. В связи с этим возникает вопрос оценки данной категории пациентов. Одним из основных индексов, используемых при проведении комплексной гериатрической оценки (КГО) и позволяющих оценить зависимость пациента в повседневной жизни, его инструментальную активность (IADL – Instrumental Activities of Daily Living), является шкала Лоутона [1]. Данный показатель рекомендован российским врачам-гериатрам при проведении КГО [2, 3].

Самостоятельное проживание и возможность без посторонней помощи обслуживать свои потребности в быту свидетельствуют о независимости в повседневной жизни. Зависимость от посторонней помощи является более важным предиктором смертности и в рамках оценки прогноза жизни и здоровья пожилого человека представляет большую значимость, чем заболевания сами по себе [4]. Инструментальная зависимость обычно используется в качестве индикаторов инвалидности и функциональных нарушений среди пожилых людей [5]. Эти функциональные ограничения ассоциированы с более низким качеством жизни [6, 7] и увеличением использования медицинских услуг и связанных с этим затрат [8].

До настоящего времени в России отсутствовали данные о распространенности инструментальной зависимости в повседневной жизни у пациентов пожилого и старческого возраста, а также о влиянии вклада различных гериатрических синдромов (ГС) на выполнение мероприятий инструментальной активности. С 2018 по 2020 год проведено крупное эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ

(Эпидемиологическое исследование распространенности гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний у пожилых людей в регионах РФ с разными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками). Исследование проводилось для получения российских данных о распространенности гериатрических синдромов, возраст-ассоциированных и хронических неинфекционных заболеваний у популяции в возрасте ≥ 65 лет. В ЭВКАЛИПТе анализировали распространенность 15 гериатрических синдромов, одним из которых является инструментальная зависимость в повседневной жизни, результаты некоторых других были описаны в предыдущих наших статьях [9–11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту инструментальной зависимости в повседневной жизни и проанализировать ее ассоциации с другими ГС у лиц в возрасте ≥ 65 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании ЭВКАЛИПТ участвовали лица из 11 регионов РФ старше 65 лет, давшие письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Участникам исследования выполнили комплексную гериатрическую оценку, которая включала в себя два этапа: 1) ответы на вопросы по опроснику, разработанному специально для исследования; 2) объективный осмотр и обследование. Оба этапа проводились одновременно врачами-гериатрами и гериатрическими медицинскими сестрами по месту нахождения или проживания пациента (в стационаре, поликлинике, интернате/доме престарелых или на дому).

В объективное обследование входило: 1) краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ); 2) кистевая динамометрия; 3) скорость ходьбы; 4) тест Мини-ког; 5) оценка роста и массы тела, индекса массы тела (ИМТ);

6) измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС); 7) ортостатическая проба.

Все тесты, шкалы и опросники (кроме индекса коморбидности Charlson), используемые в исследовании, взяты из российских клинических рекомендаций «Старческая астения» [2, 3]. Более подробная информация по протоколу исследования и характеристикам участников описана в нашей ранее опубликованной статье [12].

По шкале Лоутона проводилась оценка инструментальной повседневной активности. Шкала состоит из восьми вопросов: возможность самостоятельно пользоваться телефоном, принимать лекарства, распоряжаться своими финансами, готовить еду, ходить в магазин за продуктами, выполнять работу по дому, стирать белье, добираться до мест, расположенных вне привычных дистанций ходьбы. Максимальная сумма баллов – 8 (норма), минимальная – 0. При сумме баллов ≤ 7 говорится о снижении инструментальной повседневной активности.

Помимо инструментальной зависимости в повседневной жизни определялись следующие ГС: синдром старческой астении; депрессия; мальнутриция; ортостатическая гипотензия; недержание мочи; недержание кала; когнитивные нарушения; базовая зависимость в повседневной жизни; падения (за предшествующий год); дефицит зрения; дефицит слуха; сенсорный дефицит (любой); хронический болевой синдром; пролежни.

Характеристика участников. В исследование включили 4 308 пациентов (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст 78 ± 8 лет). Большинство (60%) участников были обследованы в условиях поликлиники, каждый пятый – в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% – в интернатах/домах престарелых.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы IBM® SPSS® Statistics ver.23.0 (SPSS Inc., США). Для оценки соответствия количественных переменных нормальному распределению (распределению гаусса) применен одновыборочный критерий нормальности Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения данные отображены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – среднеквадратичное отклонение; при ненормальном распределении – как Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% и 75% – 25-й и 75-й процентиля. Качественные порядковые переменные представлены как Me (25%; 75%). Для ясности в некоторых случаях (с одинаковыми медианными значениями)

качественные порядковые переменные представлены одновременно и как Me (25%; 75%), и как $M \pm SD$. Пропущенные значения не были компенсированы. В межгрупповых сравнениях использовались U-критерий Манна – Уитни, H-критерий Краскела – Уоллиса, критерий согласия Пирсона и двусторонний точный тест Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена и бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Многофакторный анализ проводили с поправкой на возраст и пол; использовали метод прямого пошагового отбора переменных; пропущенные значения построчно удаляли. Различия при двустороннем значении $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инструментальную функциональную активность определили у всех обследуемых. Результат по шкале Лоутона варьировал от 0 до 8 баллов (медиана 7; интерквартильный размах 5–8). Распределение участников в зависимости от суммы набранных баллов представлено на рисунке 1.

Чуть менее половины (46%) обследуемых не имели инструментальной повседневной зависимости; у остальных 54% выявлена инструментальная зависимость в повседневной жизни. С увеличением возраста распространенность инструментальной повседневной зависимости значительно возрастала (рисунк 2).

При анализе компонентов шкалы Лоутона (таблица 1) было выявлено, что чаще всего обследуемые нуждались в посторонней помощи при приготовлении пищи (39%) и совершении покупок (46%), реже всего – при пользовании телефоном (4,6%).

Пациенты с инструментальной зависимостью в повседневной жизни были в среднем на 7 лет старше, чем лица без зависимости ($81,4 \pm 8,2$ против $74,6 \pm 7,0$ года; $p < 0,001$). Среди них было значимо больше мужчин (33% против 25,8%; $p < 0,001$). По данным однофакторного регрессионного анализа, увеличение возраста на каждый 1 год ассоциируется с повышением шансов иметь инструментальную зависимость на 12% (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,11–1,13; $p < 0,001$), а у мужчин шансы выше на 41% (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,24–1,62; $p < 0,001$).

По результатам КГО гериатрический статус пациентов с инструментальной зависимостью в повседневной жизни был закономерно хуже по сравнению с лицами без зависимости. Также у них отмечались снижение скорости ходьбы, результатов по динамометрии, суммы баллов по индексу Бартел и в тесте Мини-ког, по краткой шкале оценки питания MNA и КБТФФ и выше – сумма баллов по гериатрической шкале депрессии GDS-15 и скрининговой шкале «Возраст не помеха». Пациенты с инструментальной повседневной зависимостью ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья и выше – интенсивность болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней (таблица 2).



Рисунок 1. Распределение лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от суммы набранных баллов по шкале Лоутона ($n=4308$).

Figure 1. Distribution of persons aged ≥ 65 years, depending on the Lawton scale score ($n=4308$).

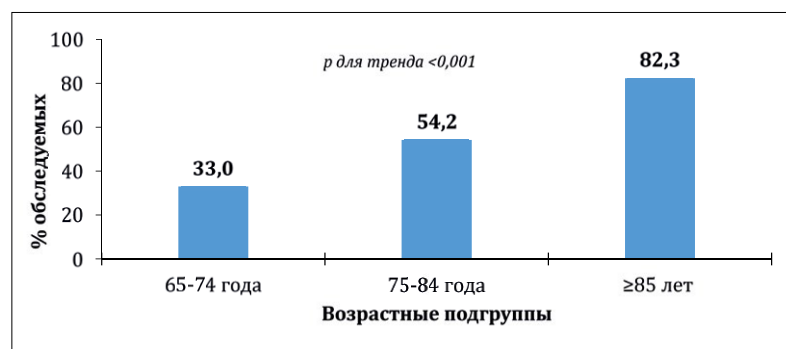


Рисунок 2. Распространенность инструментальной зависимости в повседневной жизни у лиц в возрасте ≥65 лет в зависимости от возрастной подгруппы (n=4308).

Figure 2. Prevalence of disability in instrumental activities of daily living in persons aged ≥65 years, depending on the age subgroup (n=4308).

Компоненты шкалы Лоутона	% обследуемых, нуждающихся в помощи
Телефонные звонки	4,6
Финансовые операции	8,3
Ведение домашнего быта	9,0
Прием лекарств	18,4
Стирка	23,7
Пользование транспортом	27,6
Приготовление пищи	38,5
Покупки	46,1

Таблица 1. Доля обследуемых, нуждающихся в посторонней помощи при выполнении компонентов шкалы Лоутона (n=4308)

Table 1. Proportion of persons in need of assistance when performing the components of the Lawton scale (n=4308)

Пациенты с инструментальной зависимостью в повседневной жизни в целом чаще использовали вспомогательные средства (93,5% против 91,4%; $p=0,010$), а их количество в расчете на одного пациента оказалось значимо больше, чем у пациентов без зависимости [2 (2; 3) против 2 (1; 3) или $2,6 \pm 1,5$ против $1,9 \pm 1,2$; $p<0,001$]. Пациенты с инструментальной зависимостью чаще использовали слуховой аппарат (10,2% против 3,8%; $p<0,001$), зубные протезы (62,4%

против 56,5%; $p<0,001$), вспомогательные средства для облегчения мобильности (53,8% против 15%; $p<0,001$) и абсорбирующее белье (21,4% против 11,9%; $p<0,001$), но реже – очки/линзы (77,4% против 81,6%; $p<0,001$) и ортопедические стельки (8,5% против 12,2%; $p<0,001$).

При проведении корреляционного анализа обнаружили преимущественно умеренные как прямые, так и обратные взаимосвязи между суммой баллов по шкале Лоутона и другими показателями КГО (таблица 3). Слабая положительная корреляция выявлена между суммой баллов по шкале Лоутона и скоростью ходьбы, а слабые отрицательные корреляции – между суммой баллов по шкале Лоутона и самооценкой

интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующую неделю. Наиболее тесная взаимосвязь обнаружена между суммой баллов по шкале Лоутона и индексом Бартел.

У пациентов с инструментальной зависимостью в повседневной жизни оказалась выше частота всех ГС (таблица 4), за исключением ортостатической гипотензии. Наиболее распространенными ГС были хронический болевой синдром (90%), синдром старческой астении (80%), базовая зависимость в повседневной жизни (78%), когнитивные нарушения (75%), вероятная депрессия (63%) и недержание мочи (54%).

По данным однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали гериатрические синдромы, а в качестве независимой переменной – инструментальную зависимость в повседневной жизни, изучались взаимосвязи между инструментальной зависимостью в повседневной жизни и другими гериатрическими синдромами (таблица 5). Однофакторный анализ показал, что наличие инструментальной повседневной зависимости повышает шансы выявления других гериатрических синдромов в 1,6–5,9 раза.

Показатель	Все пациенты (n=4308)	Инструментальная зависимость в повседневной жизни		p
		Есть (n=2337)	Нет (n=1971)	
Шкала «Возраст не помеха», баллы*	3 (1; 4)	3 (2; 5)	2 (1; 3)	<0,001
Краткая батарея тестов физического функционирования, баллы*	6 (3; 9)	4 (1; 7)	8 (6; 10)	<0,001
Динамометрия, кг*	мужчины	22 (16; 30)	19 (13; 26)	<0,001
	женщины	16 (11; 21)	13 (9; 18)	<0,001
Снижение силы сжатия кисти, %	70,8	82,1	58,0	<0,001
Скорость ходьбы, м/с*	0,60 (0,46; 0,83)	0,55 (0,41; 0,80)	0,67 (0,50; 0,83)	<0,001
Снижение скорости ходьбы, %	56,1	63,6	48,8	<0,001
Мини-ког, баллы*	3 (2; 4)	2 (1; 4)	4 (3; 4)	<0,001
Индекс Бартел, баллы*	95 (85; 100)	90 (75; 95)	100 (95; 100)	<0,001
Краткая шкала оценки питания MNA (скрининговая часть), баллы*	12 (10; 13)	11 (10; 13)	13 (11; 14)	<0,001
Гериатрическая шкала депрессии GDS-15, баллы*	4 (2; 8)	6 (3; 9)	3 (1; 5)	<0,001
Самооценка качества жизни по ВАШ, баллы*	7 (5; 8)	6 (5; 7)	7 (6; 8)	<0,001
Самооценка состояния здоровья по ВАШ, баллы*	5 (5; 7)	5 (4; 6)	6 (5; 7)	<0,001
Самооценка боли по ВАШ в момент осмотра, баллы*	3 (0; 5)	4 (0; 5)	2 (0; 5)	<0,001
Самооценка боли по ВАШ за последнюю неделю, баллы*	4 (2; 6)	5 (3; 7)	4 (1; 5)	<0,001

* результаты представлены как Ме (25%; 75%)

Таблица 2. Результаты КГО у лиц в возрасте ≥65 лет в зависимости от наличия или отсутствия инструментальной зависимости в повседневной жизни (n=4308)

Table 2. The results of CGA in persons aged ≥65 years, depending on the presence or absence of disability in instrumental activities of daily living (n=4308)

Показатель	n	r	p
Скорость ходьбы	3863	0,24	<0,001
Динамометрия	3692	0,39	<0,001
Сумма баллов КБТФФ	4308	0,57	<0,001
Сумма баллов по шкале «Возраст не помеха»	4308	-0,44	<0,001
Сумма баллов в Мини-ког	3545	0,44	<0,001
Сумма баллов по шкале GDS-15	4284	-0,45	<0,001
Индекс Бартел	4308	0,63	<0,001
Сумма баллов по шкале MNA	4308	0,43	<0,001
Самооценка качества жизни по ВАШ	4043	0,34	<0,001
Самооценка состояния здоровья по ВАШ	4035	0,36	<0,001
Самооценка боли по ВАШ в момент осмотра	4098	-0,23	<0,001
Самооценка боли по ВАШ за предшествующие 7 дней	4075	-0,18	<0,001
Количество используемых вспомогательных средств	4308	-0,27	<0,001

Таблица 3. Корреляции между суммой баллов по шкале Ловтона и показателями КГО у лиц в возрасте ≥65 лет

Table 3. Correlations between the scores on the Lawton scale and the CGA score in persons aged ≥65 years

По результатам однофакторного анализа наиболее сильные ассоциации выявлены между инструментальной зависимостью в повседневной жизни и дефицитом зрения (ОШ 5,86), при этом пациенты с зависимостью значительно реже использовали очки/линзы. Так, среди пациентов с инструментальной зависимостью и дефицитом зрения (n=188) частота использования очков оказалась в 1,8 раза ниже по сравнению с «зависимыми» пациентами, не имеющими дефицита зрения (n=2149) (43,6% против 80,4%; p < 0,001). Однофакторный регрессионный анализ показал, что использование очков снижает шансы иметь инструментальную зависимость в повседневной жизни на 80% (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,08–0,52; p=0,001) отдельно у пациентов с дефицитом зрения (n=217) и на 23% (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,66–0,90; p=0,001) у всех обследуемых (n=4308) вне зависимости от наличия или отсутствия дефицита зрения. Таким образом, полученные данные указывают на важность коррекции дефицита зрения с целью предупреждения инструментальной зависимости в повседневной жизни.

Далее в многофакторный регрессионный анализ (с поправкой на возраст и пол) включили 13 гериатрических синдромов с уровнем значимости p<0,05 по результатам однофакторного анализа. Многофакторный анализ продемонстрировал, что наряду с возрастом и мужским полом 10 из них независимо ассоциированы с инструментальной зависимостью в повседневной жизни (**таблица 6**).

Так, при повышении возраста на каждый 1 год шансы выявления инструментальной повседневной зависимости увеличиваются на 8%, у мужчин шансы выше в 2,6 раза, а наличие гериатрических синдромов (кроме недержания мочи) ассоциируется с увеличением шансов выявления инструментальной повседневной зависимости в 1,3–5,1 раза.

Интересно, что, согласно данным многофакторного анализа, недержание мочи оказалось одним из независимых предикторов инструментальной зависимости в повседневной жизни с ОШ = 0,43, что соответствует снижению вероятности иметь инструментальную зависимость при недержании мочи на 57%. При этом при проведении однофакторного анализа ОШ для недержания мочи составило 2,18

Показатель, %	Инструментальная зависимость в повседневной жизни		p
	Есть (n=2337)	Нет (n=1971)	
Хронический болевой синдром	89,6	84,3	<0,001
Синдром старческой астении	80,3	41,8	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	78,1	41,2	<0,001
Когнитивные нарушения	74,9	44,6	<0,001
Вероятная депрессия	63,3	30,1	<0,001
Недержание мочи	54,0	35,1	<0,001
Падения за предшествующий год	35,6	24,2	<0,001
Сенсорный дефицит (любой)	22,4	7,1	<0,001
Дефицит слуха	16,8	5,9	<0,001
Мальнотриция	9,4	1,8	<0,001
Дефицит зрения	8,0	1,5	<0,001
Ортостатическая гипотензия	12,5	12,5	0,951
Недержание кала	7,0	2,5	<0,001
Пролежни	3,6	0,7	<0,001

Таблица 4. Частота гериатрических синдромов у лиц в возрасте ≥65 лет в зависимости от наличия или отсутствия инструментальной зависимости в повседневной жизни (n=4308)

Table 4. Frequency of geriatric syndromes in persons aged ≥65 years, depending on the presence or absence of disability in instrumental activities of daily living (n=4308)

(**таблица 6**); эта же ассоциация сохранялась при внесении в анализ поправки на возраст и пол (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,58–2,09; p < 0,001). Полученные результаты объясняются тем, что в многофакторной модели переменные оказывают взаимное влияние друг на друга, соответственно, их «вклад» в общий эффект, который и так не одинаков у каждой из них, будет зависеть в том числе и от этого взаимодействия, то есть недержание мочи может быть протективным фактором только при сочетании со всеми другими ГС, являющимися независимыми предикторами инструментальной повседневной зависимости в данной модели.

Факторы	n	ОШ	95% ДИ	p
Хронический болевой синдром	4308	1,61	1,34–1,93	<0,001
Падения за предшествующий год	4301	1,74	1,52–1,99	<0,001
Недержание мочи	4308	2,18	1,92–2,46	<0,001
Недержание кала	4308	2,94	2,13–4,07	<0,001
Дефицит слуха	4305	3,23	2,60–4,01	<0,001
Когнитивные нарушения	3545	3,71	3,22–4,28	<0,001
Сенсорный дефицит (любой)	4307	3,77	3,09–4,59	<0,001
Вероятная депрессия	4284	3,99	3,51–4,54	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	4308	5,09	4,46–5,81	<0,001
Пролежни	4295	5,15	2,91–9,10	<0,001
Синдром старческой астении	4308	5,67	4,95–6,49	<0,001
Мальнотриция	4308	5,75	4,00–8,26	<0,001
Дефицит зрения	4307	5,86	3,94–8,70	<0,001

Примечание: зависимая переменная – гериатрические синдромы.

Таблица 5. Ассоциации между инструментальной зависимостью в повседневной жизни и другими гериатрическими синдромами у лиц в возрасте ≥65 лет (однофакторный регрессионный анализ)

Table 5. Associations between disability in instrumental activities of daily living and other geriatric syndromes in persons aged ≥65 years (one-factor regression analysis)

Предикторы	ОШ	95% ДИ	p
Недержание мочи	0,43	0,33–0,57	<0,001
Возраст (за каждый 1 год)	1,08	1,07–1,09	<0,001
Падения за предшествующий год	1,30	1,08–1,56	0,006
Сенсорный дефицит (любой)	1,45	1,08–1,94	0,015
Когнитивные нарушения	1,56	1,31–1,86	<0,001
Мальнотриция	1,77	1,11–2,85	0,017
Дефицит зрения	1,88	1,05–3,36	0,034
Вероятная депрессия	2,11	1,77–2,51	<0,001
Мужской пол	2,60	2,12–3,18	<0,001
Синдром старческой астении	3,00	2,51–3,59	<0,001
Пролетни	3,05	1,43–6,48	0,004
Базовая зависимость в повседневной жизни	5,10	3,86–6,75	<0,001

Примечание: зависимая переменная – инструментальная зависимость в повседневной жизни.

Таблица 6. Ассоциации между инструментальной зависимостью в повседневной жизни и другими гериатрическими синдромами у лиц в возрасте ≥65 лет (многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол) (n=3516)

Table 6. Associations between disability in instrumental activities of daily living and other geriatric syndromes in persons aged ≥65 years (multivariate regression analysis adjusted for age and gender) (n=3516)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в России в исследовании ЭВКАЛИПТ была изучена распространенность и особенности инструментальной повседневной активности в гериатрической популяции. Среди пожилых людей выявлена высокая (54%) распространенность инструментальной зависимости в повседневной жизни, и с увеличением возраста этот показатель значительно возрастал, достигая 82% у лиц старше 85 лет.

Зарубежные исследования выявили более низкие показатели распространенности снижения инструментальной активности. Так, в испанском исследовании с участием более 25 тысяч пожилых людей распространенность снижения IADL достигает 31,9% [13]. В национальном бразильском исследовании, в котором участвовало 10 537 человек старше 60 лет, снижение инструментальной активности составило 14% [14]. В корейском исследовании изучалась частота ограничений ADL/IADL в репрезентативной на национальном уровне выборке взрослых корейцев в возрасте 65+, проживающих в обществе. Снижение инструментальной активности по данным исследования составило - 10,1 %. Это значение повышалось в группе с плохой самооценкой здоровья и с увеличением возраста наблюдаемых [15]. В метаанализе, проведенном в совместной работе американских и испанских ученых, где исследуемые на дому, а в дальнейшем и в медицинских центрах пожилые люди (старше 60 лет в США и старше 65 лет в Испании) оценивались по наличию старческой астении, нарушению мобильности и инструментальной активности. Последний показатель составил 12,5% [16]. Таким образом, в различных странах распространенность инструментальной зависимости в повседневной жизни среди пожилых пациентов варьирует, но во всех случаях она ниже, чем в нашем исследовании. Эти расхождения могут быть связаны с социально-экономическими и культурными различиями.

Наше исследование показало взаимосвязь инструментальной зависимости в повседневной жизни с результатами комплексной гериатрической оценки. В частности, выявлена

корреляция низких показателей шкалы Лоутон и скорости ходьбы, результатов кистевой динамометрии, индекса Бартел, теста Мини-ког, MNA и краткой батареи тестов физического функционирования, суммы баллов по гериатрической шкале депрессии GDS-15 и опроснику «Возраст не помеха». Пациенты с инструментальной повседневной зависимостью ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья и выше интенсивность болевого синдрома. У пациентов с инструментальной зависимостью в повседневной жизни оказалась выше частота всех гериатрических синдромов, за исключением ортостатической гипотензии. Наиболее распространенными гериатрическими синдромами были хронический болевой синдром (90%), синдром старческой астении (80%), базовая зависимость в повседневной жизни (78%), когнитивные нарушения (75%), вероятная депрессия (63%) и недержание мочи (54%).

При проведении многофакторного анализа с поправкой на пол и возраст наличие гериатрических синдромов ассоциировалось с увеличением шансов выявления инструментальной зависимости в повседневной жизни. Значимое влияние оказывали синдром старческой астении, вероятная депрессия, падения, когнитивные нарушения, хронический болевой синдром, дефицит слуха и пролежни. Это говорит о тесной взаимосвязи гериатрических синдромов и зависимости в инструментальной деятельности в повседневной жизни. Похожие результаты были получены во многих зарубежных исследованиях.

Метаанализ Gotaro Kojima и соавт., включающий в себя 20 научных исследований, количественно показывает, что синдром старческой астении является важным предиктором появления и ухудшения инструментальной зависимости в повседневной жизни [17].

Продольная популяционная когорта из 6 678 пожилых людей, изначально не имеющих инвалидности, была опрошена с интервалом в 3 года с 1993 по 2012 год. В исследовании оценивались когнитивные функции и физический статус с использованием повседневной деятельности (ADL) и инструментальной деятельности повседневной жизни (IADL). Тяжесть зависимости ADL и IADL была связана с более быстрым снижением когнитивных функций [18].

Доказательства, подтверждающие взаимосвязь инструментальной повседневной активности и мальнотрицией, противоречивы. Систематический обзор показал, что имеются неубедительные доказательства для определения наличия связи с мальнотрицией [19]. Это противоречит другим исследованиям, которые предполагают, что ухудшение здоровья и / или функционального статуса затрудняет приготовление пищи, процесс покупки продуктов, что негативно сказывается на состоянии питания [20].

Связь инструментальной зависимости с психоэмоциональным статусом, качеством жизни, депрессивными состояниями [21], саркопенией [22], потерей слуха [23] также была продемонстрирована в ряде исследований.

Ограничением нашего исследования является однократность обследования пациентов, в связи с чем однозначно сделать вывод о причинно-следственных связях невозможно. Для выявления данных закономерностей необходимы дальнейшие проспективные наблюдения.

В целом наши данные совпадают с данными мировой литературы, обнаруживая взаимосвязь инструментальной

повседневной активности со многими гериатрическими синдромами и со старческой астенией.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ демонстрируют высокую распространенность зависимости в инструментальной повседневной активности среди российской популяции. Помимо распространенности инструментальной зависимости в

повседневной жизни, исследование также дает представление о взаимосвязи инструментальной зависимости с различными гериатрическими синдромами. Это еще раз подтверждает важность определения IADL при комплексной гериатрической оценке и открывает направления для дальнейших практических исследований.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179-186.
2. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical recommendations "Frailty". *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11-46. (In Russ.). [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:11-46]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
3. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina N.K, et al. Clinical recommendations "Frailty". Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;2:115-130. (In Russ.). [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;2:115-130]. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130
4. Bohannon RW. Reference values for the Timed Up and Go Test: A Descriptive Meta-Analysis. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2006;29(2):64-8.
5. Greysen SR, Stijacic Cenzer I, Auerbach AD, Covinsky KE. Functional impairment and hospital readmission in Medicare seniors. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):559-65. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7756
6. Gobbens RJ. Associations of ADL and IADL disability with physical and mental dimensions of quality of life in people aged 75 years and older. *PeerJ*. 2018. doi: 10.7717/peerj.5425
7. Gureje O, Ogundiyi A, Kola L, Afolabi E. Functional Disability in Elderly Nigerians: Results from the Ibadan Study of Aging: Functional Disability in Elderly Nigerians. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(11):1784-1789. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00944
8. Johnston KJ, Wen H, Hockenberry JM, Joynt Maddox KE. Association Between Patient Cognitive and Functional Status and Medicare Total Annual Cost of Care: Implications for Value-Based Payment. *JAMA Intern Med*. 2008;178(11):1489-1497. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4143
9. Vorobyeva NM, Khovasova NO, Tkacheva ON, et al. Falls and fractures in subjects over 65 years old and their associations with geriatric syndromes: Russian epidemiological study EVKALIP. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;2:219-229. (In Russ.). [Воробьева Н.М., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н., и др. Падения и переломы у лиц старше 65 лет и их ассоциации с гериатрическими синдромами: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;2:219-229]. doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-209-219
10. Khovasova NO, Vorobyeva NM, Tkacheva ON, et al. The prevalence of anemia and its associations with other geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data of Russian epidemiological study EVKALIP. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1):24-31. (In Russ.). [Ховасова Н.О., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., и др. Распространенность анемии и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):24-31]. doi: 10.2644/200403660.2022.01.201316
11. Mkhitarian EA, Vorobyeva NM, Tkacheva ON, et al. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIP. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):44-53. (In Russ.). [Мхитарян Э.А., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., и др. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):44-53]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-44-53
12. Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, et al. Russian epidemiological study of eucalypt: protocol and basic characteristics of participants. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;1(5): 35-43. (In Russ.). [Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., и др. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5):35-43]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2021-35-43
13. Carmona-Torres JM, Rodríguez-Borrego MA, Laredo-Aguilera JA, et al. Disability for basic and instrumental activities of daily living in older individuals. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220157. doi: 10.1371/journal.pone.0220157
14. Costa Filho AM, Mambrini JVM, Malta DC, et al. Contribution of chronic diseases to the prevalence of disability in basic and instrumental activities of daily living in elderly Brazilians: the National Health Survey (2013). *Cad Saude Publica*. 2018;34(1):e00204016. doi: 10.1590/0102-311X00204016
15. Fong JH, Kok ZC. Does subjective health matter? Predicting overall and specific ADL disability incidence. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;90:104169. doi: 10.1016/j.archger.2020.104169
16. Garcia-Esquinas E, Carrasco-Rios M, Ortolá R, et al. Selenium and impaired physical function in US and Spanish older adults. *Redox Biol*. 2021;38:101819. doi: 10.1016/j.redox.2020.101819
17. Gotaro Kojima. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*. 2017;39(19):1897-1908. doi: 10.1080/09638288.2016.1212282
18. Rajan KB, Hebert LE, Scherr PA, et al. Disability in basic and instrumental activities of daily living is associated with faster rate of decline in cognitive function of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(5):624-30. doi: 10.1093/gerona/gls208
19. Van der Pols-Vijlbrief R, Wijnhoven HA, Schaap LA, et al. Determinants of protein-energy malnutrition in community-dwelling older adults: a systematic review of observational studies. *Ageing Res Rev*. 2014;18:112-31. doi: 10.1016/j.arr.2014.09.001
20. Bardón LA, Corish CA, Lane M, et al. Ageing rate of older adults affects the factors associated with, and the determinants of malnutrition in the community: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):676. doi: 10.1186/s12877-021-02583-2
21. Canada B, Stephan Y, Fundenberger H, et al. Cross-sectional and prospective association between personality traits and IADL/ADL limitations. *Psychol Aging*. 2021;36(3):309-321. doi: 10.1037/pag0000502
22. Maier A, Riedel-Heller SG, Pabst A, Luppa M. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251326. doi: 10.1371/journal.pone.0251326
23. Yévenes-Briones H, Caballero FF, Struijk EA, et al. Association Between Hearing Loss and Impaired Physical Function, Frailty, and Disability in Older Adults: A Cross-sectional Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(11):951-958. doi: 10.1001/jamaoto.2021.2399

УДК 576.8.097.31
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-176-180



Патогенетическое значение CD3+CD56+ Т-лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

© М.Ф. Иванов¹, Д.Ю. Константинов¹, И.П. Балмасова², А.Ю. Улитина¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Аннотация

Цель – оценка патогенетической роли Т-лимфоцитов, несущих маркер натуральных киллеров CD56, при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Материалы и методы. Объектом исследования служили 65 пациентов с ГЛПС, находившиеся на стационарном лечении в Клиниках СамГМУ, а также 15 здоровых людей контрольной группы. Всем больным в разные периоды заболевания выполнялся клинический анализ крови, проточная цитофлуориметрия с использованием заданного набора моноклональных антител, иммуноферментный анализ сыворотки крови для определения цитокинового профиля больных. Статистическая обработка проводилась на основе программ SPSS, версия 23.

Результаты. Проведенное исследование процентного содержания в крови CD3+CD56+ НКТ в сопоставлении с таковым для клеток врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, натуральных киллеров) и лимфоцитов адаптивного иммунного ответа, а также уровнем цитокинов в сыворотке крови показало, что во второй половине разгара заболевания и на этапе разрешения инфекционного процесса число этих клеток достоверно возрастает и остается тесно встроенным в корреляционные связи с другими компонентами иммунной системы.

Заключение. Предложена новая гипотеза для трактования механизма участия НКТ в развитии иммунного ответа при ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; иммунопатогенез; НК-подобные Т-лимфоциты (НКТ).

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Иванов М.Ф., Константинов Д.Ю., Балмасова И.П., Улитина А.Ю. Патогенетическое значение CD3+CD56+ Т-лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Наука и инновации в медицине. 2023;8(3):176-180. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-176-180

Сведения об авторах

Иванов М.Ф. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

ORCID: 0000-0002-2528-0091 E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID 0000-0002-6177-8487 E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Балмасова И.П. – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний.

ORCID: 0000-0001-8194-2419 E-mail: i.p.balm@mail.ru

Улитина А.Ю. – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0003-0452-2781

E-mail: a.ju.ulitina@samsmu.ru

Автор для переписки

Иванов Михаил Федорович

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

E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом;

ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты; НК – натуральные киллеры;

НКТ – НК-подобные Т-лимфоциты.

Рукопись получена: 23.05.2023

Рецензия получена: 11.07.2023

Решение о публикации принято: 12.07.2023

Pathogenetic significance of CD3+CD56+ T-lymphocytes in hemorrhagic fever with renal syndrome

© Mikhail F. Ivanov¹, Dmitrii Yu. Konstantinov¹, Irina P. Balmasova², Alina Yu. Ulitina¹

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Abstract

Aim – to evaluate the pathogenetic role of T-lymphocytes carrying the natural killer marker CD56 in hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

Material and methods. The study group included 65 patients with HFRS receiving the inpatient treatment in the Clinics of SamSMU, and 15 healthy people were chosen for the control group. The following examinations were scheduled for all patients in the different stages of the disease: a clinical blood test, flow cytometry with a given set of monoclonal antibodies, enzyme-linked immunosorbent assay of blood serum to determine the cytokine profile. For statistical analysis we used the SPSS v.23 software.

Results. The percentage of CD3+ CD56+ NKT blood content in comparison with those for cells of innate immunity (neutrophil granulocytes, monocytes, natural killers) and lymphocytes of adaptive

immune response, as well as the level of cytokines in the blood serum showed that in polyuric and convalescent periods, the number of these cells significantly increases and remains closely embedded in correlations with other components of the immune system.

Conclusion. A new hypothesis has been proposed to interpret the role of NKT in the development of the immune response in HFRS.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome; immunopathogenesis; NK-like T-lymphocytes (NKT).

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Ivanov MF, Konstantinov DY, Balmasova IP, Ulitina AY. Pathogenetic significance of CD3+CD56+ T-lymphocytes in hemorrhagic fever with renal syndrome. Science and Innovations in Medicine. 2023;8(3):176-180. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-176-180

Information about authors

Mikhail F. Ivanov – PhD, Associate professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology.
 ORCID: 0000-0002-2528-0091 E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru
Dmitrii Yu. Konstantinov – PhD, Associate professor, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
 ORCID 0000-0002-6177-8487 E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru
Irina P. Balmasova – PhD, Professor, Head of the Laboratory of Infectious Diseases Pathogenesis and Treatment Methods.
 ORCID: 0000-0001-8194-2419 E-mail: iri.balm@mail.ru

Alina Yu. Ulitina – assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. ORCID: 0000-0003-0452-2781
 E-mail: a.ju.ulitina@samsmu.ru

Corresponding Author

Mikhail F. Ivanov
 Address: Samara State Medical University,
 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.
 E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru

Received: 23.05.2023

Revision Received: 11.07.2023

Accepted: 12.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) вызывается хантавирусами и относится к категории зоонозных инфекций природно-очагового характера, распространенных по всему миру [1]. На территории Российской Федерации заболевание этой этиологии связано с определенными вариантами хантавируса, среди которых чаще всего регистрируются *Puumala*, *Hantaan*, *Seoul*, *Amur*, *Dobrava* [2, 3]. Наиболее крупный природный очаг ГЛПС в РФ локализуется в Приуралье и Среднем Поволжье, где проводилось данное исследование, основным возбудителем в этом регионе является тип *Puumala*, а природным резервуаром служит грызун европейская рыжая полевка [4, 5].

Актуальность проблемы ГЛПС связана с генерализованным характером инфекции, многообразием клинических вариантов от abortивных лихорадочных форм до тяжелых форм с геморрагическим синдромом и стойкой почечной недостаточностью, возможностью летального исхода, длительностью резидуальных явлений при выздоровлении [2, 3, 6, 7]. При этом в клиническом течении ГЛПС выделяют следующие периоды: (1) инкубационный (2–4 недели), (2) начальный (1–3-й день болезни), (3) олигурический (4–11-й день болезни) с развитием острой почечной недостаточности, (4) полиурический период (12–30-й день болезни), (5) период реконвалесценции (2 месяца и более) [3].

Хантавирусы представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы, в составе РНК которых выделяют три сегмента (S, M, L), кодирующие нуклеопротеин (N), гликопротеины (Gn и Gc) и РНК-зависимую РНК-полимеразу соответственно [1]. За присоединение хантавирусов к поверхности чувствительных клеток ответственны гликопротеины вирусной оболочки Gn и Gc, которые являются антигенными мишенями нейтрализующих антител и способствуют проникновению вируса внутрь клетки [8]. Нуклеопротеин (N), распознаваемый цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) человека, полифункционален и участвует в упаковке генома вируса, проведении РНК, внутриклеточном транспорте вирусных белков, а также способствует деградации ДНК клетки-мишени, вмешивается в процессы трансляции и ограничивает иммунный ответ хозяина [9].

При ГЛПС у человека хантавирусы поражают сосудистые эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки почечных канальцев, нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты, дендритные клетки [7], не оказывая при этом цитопатического эффекта [10]. Как следует из этого перечня, при хантавирусных инфекциях страдают в первую очередь функции клеток врожденного иммунитета миелоидного ряда, при этом осуществление основных защитных реакций с начала развития заболевания будет приходиться на долю лимфоцитов врожденного иммунитета. Среди клеток крови это

прежде всего натуральные киллеры (НК) и подобные натуральным киллерам Т-лимфоциты (НКТ) [11].

Значение натуральных киллеров при ГЛПС подчеркивается многими исследователями. В частности, было показано, что инфицированные хантавирусами клетки проявляют устойчивость к цитолизу натуральными киллерами, поскольку хантавирусы обладают способностью ослаблять их апоптоз и индуцировать у них экспрессию молекул HLA I класса [12], подавляющих активность натуральных киллеров через ингибирующие рецепторы [11]. Кроме того, отмечено, что хантавирусы могут снижать активность таких ферментативных белков, как гранзим В и каспаза-3, определяющих цитотоксические свойства этих лимфоцитов [13]. Однако в этой ситуации менее защищенными от цитотоксического воздействия активированных НК остаются неинфицированные клетки, что усугубляет клинические проявления болезни [12].

В то же время сведений о патогенетической роли НКТ при данном заболевании мы в доступной литературе не встретили.

ЦЕЛЬ

Оценка патогенетического значения НКТ при ГЛПС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужили 65 пациентов с ГЛПС, которые находились на стационарном лечении в первом инфекционном отделении Клиник Самарского государственного медицинского университета, а также 15 здоровых людей контрольной группы. Все они подписали информированное добровольное согласие об участии в исследовании.

Верификация диагноза ГЛПС проводилась серологическим методом в реакции непрямой иммунофлуоресценции с парными сыворотками. В обеих группах было 40% мужчин, средний возраст больных составлял $41,9 \pm 12,5$ года, здоровых – $45,1 \pm 6,1$ года.

Всем больным в разные периоды заболевания выполнялся клинический анализ крови на гематологическом анализаторе фирмы BECMAN-COULTER (USA), проточная цитофлуориметрия на приборе BD FACS Canto II (Becton Dickinson, USA) с использованием заданного набора моноклональных антител производства (BD Biosciences, США), иммуноферментный анализ сыворотки крови с использованием планшетного фотометра OPSYS MR (THERMOLABSYSTEMS, Финляндия) для раздельного определения цитокинов в соответствии с инструкцией по применению аппаратуры и комплектов соответствующих моноклональных антител производства фирмы «Вектор Бест» (Россия).

Проводилось тестирование процентного содержания в крови среди лимфоцитов: В-лимфоцитов – CD19+; Т-лимфоцитов – CD3+; Т-хелперов – CD3+CD4+; цитотоксических Т-лимфоцитов, или ЦТЛ – CD3+CD8+; натуральных киллеров, или НК – CD3-CD16+CD56+; НК-подобных Т-лимфоцитов – CD3+CD56+; а также Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий рецептор CD25 – CD3+CD25+, ЦТЛ, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2D – CD3+CD8+CD314+; регуляторных Т-клеток – CD3+FoxP3+. Из показателей гемограммы в исследовании использовалось процентное содержание среди лейкоцитов крови нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Устанавливалось содержание в крови провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, факторов некроза опухолей α и β (ФНО α и ФНО β), интерферона γ (ИФН γ), а также противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS, версия 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение содержания в крови НКТ в разные периоды ГЛПС по сравнению с контролем показало следующие результаты. В контрольной группе здоровых лиц медиана [минимум; максимум] числа этих клеток в крови составляла 3,4 [2,3; 5] %. В лихорадочный период в группе больных ГЛПС число НКТ было несколько меньшим, но достоверно от контроля не отличалось – 2,8 [2,5; 3,1] %. В олигоурический период процентное содержание НКТ среди лимфоцитов крови приобретало некоторую тенденцию к повышению – 4,7 [1,7; 30,6] %, а в полиурический период эта тенденция приобрела характер достоверного роста (5,6 [1; 17,5] %) и в 1,6 раза превышала контрольные значения, в период реконвалесценции это нарастание становилось еще более значительным, а процентное содержание НКТ среди лимфоцитов крови составляло 6,2 [3,7; 8] %.

Динамика изменения содержания этих клеток в крови в процентах отклонения от контроля представлена на рисунке 1.

Для определения патогенетического значения НКТ далее устанавливались корреляционные взаимосвязи этих клеток с лимфоцитами других фенотипов, моноцитами, нейтрофилами с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Результаты такого анализа с обозначением статистически достоверных корреляций представлены на рисунке 2.

Как следует из рисунка 2, при ГЛПС все клетки врожденного и

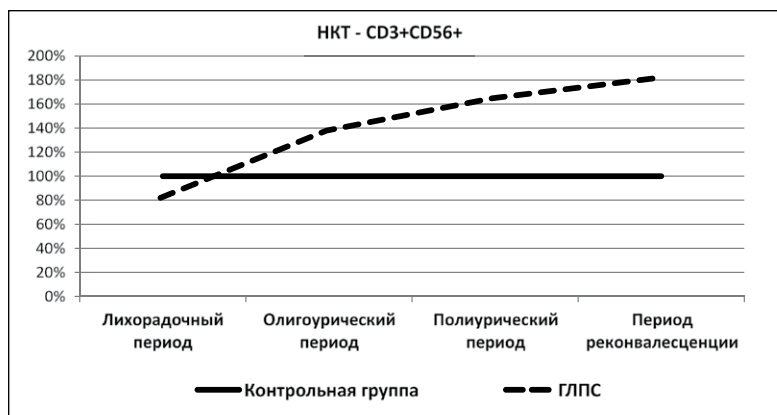


Рисунок 1. Проценты отклонения от контроля содержания в крови НКТ в разные периоды ГЛПС.

Figure 1. Deviation (%) of the blood NKT level from the controls in different periods of HFRS.

адаптивного иммунитета, кроме CD3+CD25+, в полиурический период и период реконвалесценции оставались тесно связанными между собой достоверными корреляционными связями. Что касается НКТ, то их участие в составе корреляционных пар было довольно значительным. Для них были характерны прямые корреляции с другими клетками врожденного иммунитета, такими как моноциты и натуральные киллеры, а также с клетками адаптивного иммунного ответа. С Т-хелперами у НКТ корреляция отрицательная, а вот с цитотоксическими Т-лимфоцитами эти клетки были связаны прямой корреляционной связью, причем речь идет, судя по корреляциям, прежде всего о ЦТЛ, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2D.

Что касается взаимосвязи с цитокиновым профилем крови, то для НКТ была характерна отрицательная связь

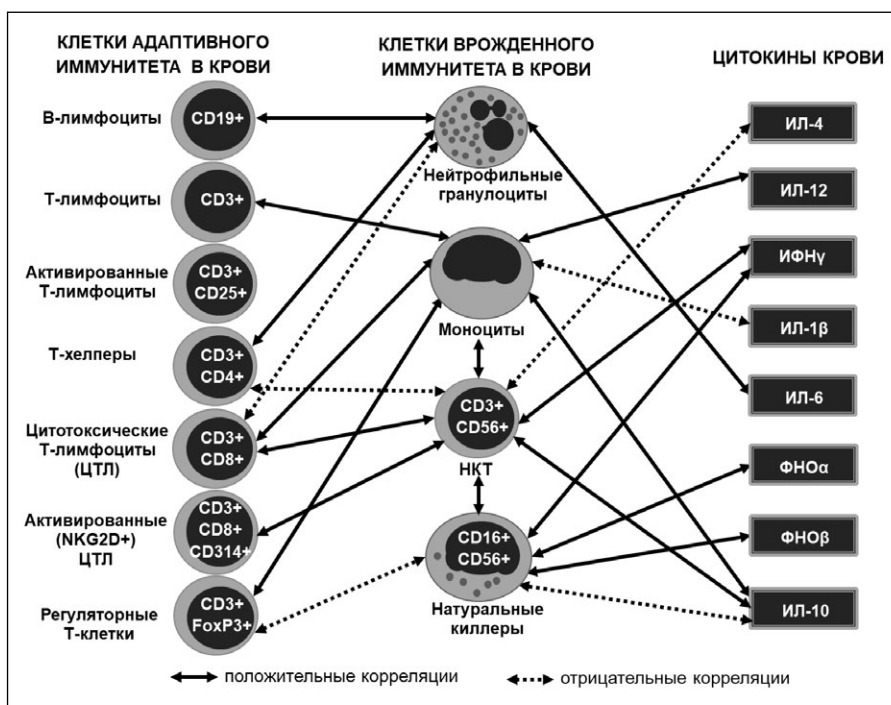


Рисунок 2. Достоверные корреляционные взаимосвязи клеток врожденного иммунитета с лимфоцитами различных фенотипов и цитокинами в полиурический период и период реконвалесценции при ГЛПС.

Figure 2. Significant correlations between innate immunity cells and lymphocytes of various phenotypes and cytokines in the polyuric period and the period of convalescence in HFRS.

с ИЛ-4 и положительные корреляции с цитокинами клеточных иммунных реакций ИЛ-12 и ИФН γ , а также с цитокином иммуносупрессорного и противовоспалительного действия ИЛ-10.

В связи с этим следует подчеркнуть, что большинство тестируемых цитокинов (кроме ИЛ-1 β и ИЛ-4) показывали достоверный рост на протяжении всего заболевания, а цитокины, принимающие участие в развитии иммунных реакций клеточного типа, оставались на высоком уровне даже в период реконвалесценции: ИЛ-12 – 12,8 пг/мл, ИФН γ – 117,5 пг/мл, ФНО α – 3,4 пг/мл, ФНО β – 53 пг/мл, что более чем в 1,5–2 раза превышало контрольные значения и совпадало с наличием корреляционных связей между ними и НКТ (ИЛ-12, ИФН γ , ФНО α).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

НКТ, имеющие фенотип CD3+CD56+, являются уникальной категорией клеток иммунной системы, объединяющей в себе одновременно свойства клеток и врожденного и адаптивного иммунитета. Это связано с тем, что НКТ (как и все Т-лимфоциты) несут специфический рецептор, но репертуар распознаваемых им антигенов чрезвычайно узок и позволяет им реагировать только на микробные гликолипиды определенной структуры, в том числе и при вирусных инфекциях. Следствием такого распознавания служит быстрое высвобождение большого количества цитокинов и хемокинов [14]. Презентация гликолипидов для НКТ осуществляется преимущественно дендритными клетками с участием особой категории молекул гистосовместимости I класса на их поверхности – CD1d. В то же время возможна активация НКТ и в отсутствие гликолипидных антигенов – с участием цитокинов [15].

По механизму индукции НКТ принято делить на 2 категории – CD1d-рестриктированные, представленные как в крови, так и различных органах и тканях организма, и MR1-рестриктированные НКТ, представленные преимущественно в слизистых оболочках барьерных тканей [16]. В наших исследованиях, в которых объектом изучения служила кровь, речь идет преимущественно о первой категории – CD1d-рестриктированных НКТ, механизм вовлечения которых в иммунный процесс описан выше.

Однако необходимо подчеркнуть, что нарастание содержания этих клеток в крови при ГЛПС происходило только с начала полиурического периода, то есть при переходе к разрешающим этапам заболевания, тогда как при других инфекционных процессах НКТ формируют первую линию защиты от вторжения патогенов, а далее лишь усиливают последующий врожденный и адаптивный иммунный ответ [15].

Детальный анализ литературы, посвященной в основном результатам экспериментальных исследований, позволил высказать новую гипотезу по поводу роли НКТ в патогенезе ГЛПС. В наших предыдущих публикациях анализировался феномен нарастания на ранних этапах ГЛПС содержания в крови цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий лектиновый рецептор NKG2D, который в соответствии с механизмом активации может приводить к формированию пула CD8+ Т-лимфоцитов памяти [17]. Имеются также сведения, не имеющие отношения к хантавирусным инфекциям, что активация CD8+ Т-клеток памяти при избытке вирусных антигенов может стимулировать трансформацию этих клеток в НКТ [18], способные продуцировать ИЛ-12, поддерживающий пул Т-клеток памяти [19]. Эти сведения не противоречат нашим данным об относительно позднем нарастании числа этих клеток при ГЛПС и сохранением в этот период высокого уровня корреляционных связей, в том числе с ИЛ-12.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время патогенетическое значение субпопуляции НКТ (CD3+CD56+) при ГЛПС остается неизвестным. Особенностью реакции НКТ на эту хантавирусную инфекцию послужило их нарастание в крови во второй половине клинических проявлений острого инфекционного процесса. Анализ корреляционных связей НКТ с другими компонентами иммунной системы в этот период позволил выдвинуть гипотезу о встроенности этих клеток в реакции формирования и активации CD8+ Т-клеток памяти как важнейшего протективного механизма при ГЛПС.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the prevention and treatment of hantavirus disease. *Viruses*. 2019;11(7):610. doi: 10.3390/v11070610
2. Valishin DA, Shestakova IV, Murzabaeva RT, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. *Clinical recommendations*. Non-profit partnership "National Scientific Society of Infectious Diseases", 2016:49. (In Russ.). [Валишин Д.А., Шестакова И.В., Мурзабаева Р.Т., и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», 2016:49].
3. Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Infectious diseases*. 2017;5:156-161. (In Russ.). [Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Инфекционные болезни*. 2017;5:156-161].
4. Alekhin EK, Kamilov FK, Khunafina DK, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2013;5:24-31. (In Russ.). [Алехин Е.К. Камиллов Ф.Х., Хунафина Д.Х., и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;5:24-31].
5. Melnikov VL, Aftaeva LN, Mitrofanova NN, Tsyplikhin NO. Clinical and epidemiological characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Penza region and the city of Penza. *Modern problems of science and education*. 2022;6(part 1). (In Russ.). [Мельников В.Л., Афтаева Л.Н., Митрофанова Н.Н., Цыплихин Н.О. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Пензенской области и городе Пензе. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6(часть 1)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32267> doi: 10.17513/spno.32267
6. Jiang H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:1-14.

7. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:13937-13955. doi: 10.4414/smw.2014.13937.
8. Serris A, Stass R, Bignon EA, et al. The hantavirus surface glycoprotein lattice and its fusion control mechanism. *Cell*. 2020;183(2):442-456.e16.
9. Reuter M, Krüger DH. The nucleocapsid protein of hantaviruses: much more than a genome-wrapping protein. *Virus Genes*. 2018;54(1):5-16. doi: 10.1007/s11262-017-1522-3
10. Antoine M, Langlois ME, Bres E, et al. Imported haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Dobrava-Belgrade hantavirus in France. *Clin Kidney J*. 2021;14(3):1014-1016. doi: 10.1093/ckj/sfaa006
11. Balmasova IP, Nesterova IV, Malova ES, Sepiashvili RI. *Structural and functional organization of the immune system*. М., 2019. (In Russ.). [Балмасова И.П., Нестерова И.В., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Структурно-функциональная организация иммунной системы. М., 2019].
12. Braun M, Bjokstrom NK, Gupta S, et al. NK cell activation in human hantavirus infection explained by virus-induced IL-15/IL15R α expression. *PLoS Pathol*. 2014;10(11):e1004521. doi: 10.1371/journal.ppat.1004521
13. Gupta S, Braun M, Tischler ND, et al. Hantavirus-infection confers resistance to cytotoxic lymphocyte-mediated apoptosis. *PLoS Pathol*. 2013;9(3):e1003272. doi: 10.1371/journal.ppat.1003272
14. Juno JA, Keynan Y, Fowke KR. Invariant NKT cells: Regulation and function during viral infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002838.
15. Vogt S, Mattner J. NKT cells contribute to the control of microbial infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:718350. doi: 10.3389/fcimb.2021.718350
16. Trottein F, Paget C. Natural killer T cells and mucosal-associated invariant T cells in lung infections. *Front Immunol*. 2018;9:1750. doi: 10.3389/fimmu.2018.01750
17. Ivanov MF, Balmasova IP, Zhestkov AV, et al. Expression of NKG2D by cytotoxic T-lymphocytes as a possible mechanism of immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Immunology*. 2023;44(1):93-102. (In Russ.). [Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Жестков А.В., и др. Экспрессия NKG2D цитотоксическими Т-лимфоцитами как возможный механизм иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Иммунология*. 2023;44(1):93-102]. doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-1-93-102
18. Perez C, Prajapati K, Burke B, et al. NKG2D signaling certifies effector CD8 T cells for memory formation. *J Immunother Cancer*. 2019;7:48. doi: 10.1186/s40425-019-0531-2
19. Tomura M, Yu WG, Ahn HJ, et al. A novel function of Valpha14+CD4+ NKT cells: stimulation of IL-12 production by antigen-presenting cells in the innate immune system. *J Immunol*. 1999;163:93-101.

УДК 616.831-005.4

DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-181-188



Прогностическая модель исхода ишемического инсульта

© Л.А. Репина, Т.В. Романова, И.Е. Повереннова, А.Х. Муртазина

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

Аннотация

Цель – разработка математической модели прогноза ишемического инсульта в остром периоде заболевания.

Материал и методы. Обследованы 103 пациента с ишемическим инсультом в каротидном бассейне с имеющимся гемипарезом. Комплексное обследование включало клинико-anamnestические данные, оценку состояния по клиническим шкалам, компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование, транскраниальную магнитную стимуляцию, вызванные потенциалы мозга, лабораторные анализы крови. Исследования выполнялись при поступлении, при выписке из стационара и спустя 12–24 месяца. По восстановлению двигательной функции пациенты были разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным исходом. Статистическими методами выделены наиболее различающиеся в двух группах результаты обследования.

Результаты. Выявлены наиболее значимые показатели, влияющие на прогноз ишемического инсульта. На основе полученных критериев построена математическая модель, в основу которой легли результаты транскраниальной магнитной стимуляции.

Выводы. Полученная математическая модель может применяться для определения исхода ишемического инсульта в остром периоде. Метод транскраниальной магнитной стимуляции позволяет уже на ранних сроках от начала развития инсульта определить прогноз заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, транскраниальная магнитная стимуляция, реабилитационный потенциал.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Репина Л.А., Романова Т.В., Повереннова И.Е., Муртазина А.Х. **Прогностическая модель исхода ишемического инсульта.** Наука и инновации в медицине. 2023;8(3):181-188. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-181-188

Исследование одобрено комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО СамГМУ (октябрь 2014 г.).

Сведения об авторах

Репина Л.А. – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии.

ORCID: 0000-0003-4146-5560 E-mail: eza13@yandex.ru

Романова Т.В. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии.

ORCID: 0000-0003-2851-8672

E-mail: tvrom63@mail.ru

Повереннова И.Е. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии.

ORCID: 0000-0002-2594-461X

E-mail: i.e.poverennova@samsmu.ru

Муртазина А.Х. – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии.

ORCID: 0000-0002-0866-5686 E-mail: almut@yandex.ru

Автор для переписки

Повереннова Ирина Евгеньевна

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

E-mail: i.e.poverennova@samsmu.ru

ВП – вызванные потенциалы; КТ – компьютерная томография; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы; ТКДГ – транскраниальная ультразвуковая доплерография; ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция; УЗДГ БЦС – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов.

Рукопись получена: 27.02.2023

Рецензия получена: 20.04.2023

Решение о публикации принято: 20.05.2023

A prognostic model for ischemic stroke outcome

© Lidiya A. Repina, Tatyana V. Romanova, Irina E. Poverennova, Aliya Kh. Murtazina

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to develop a mathematical model for the prognosis of ischemic stroke outcome in the acute period of the disease.

Material and methods. The study included 103 patients with ischemic stroke in the carotid basin with existing hemiparesis. The comprehensive examination comprised clinical and anamnestic data, state assessment using clinical scales, brain computed tomography, ultrasound, transcranial magnetic stimulation, evoked potential tests, laboratory blood tests. The patients were examined at admission, at discharge and in 12–24 months after leaving hospital. According to the motor function recovery, the patients were divided into two groups – with favorable and unfavorable outcome. Statistical methods identified the significantly different results in the two groups.

Results. The most significant indicators affecting the prognosis of ischemic stroke were identified. The developed criteria served the basis for a mathematical model using the results of transcranial magnetic stimulation.

Conclusion. The obtained mathematical model can be used to determine the outcome of ischemic stroke in the acute period. Transcranial magnetic stimulation is a method that allows for prognosis of the outcome in early period of stroke.

Keywords: ischemic stroke, transcranial magnetic stimulation, rehabilitation potential, prognosis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Repina LA, Romanova TV, Poverennova IE, Murtazina AKh. **A prognostic model for ischemic stroke outcome.** Science and Innovations in Medicine. 2023;8(3):181-188. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-181-188

The study was approved by the Bioethics Committee of the SamSMU (October 2014).

Information about authors

Lydiya A. Repina – a postgraduate student of the Department of Neurology and Neurosurgery. ORCID: 0000-0003-4146-5560 E-mail: eza13@yandex.ru

Tatyana V. Romanova – PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery. ORCID: 0000-0003-2851-8672

E-mail: tvrom63@mail.ru

Irina E. Poverennova – PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery.

ORCID: 0000-0002-2594-461X

E-mail: i.e.poverennova@samsmu.ru

Aliya Kh. Murtazina – a postgraduate student of the Department of Neurology and Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-0866-5686

E-mail: almut@yandex.ru

Corresponding Author

Irina E. Poverennova

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

E-mail: i.e.poverennova@samsmu.ru

Received: 27.02.2023

Revision Received: 20.04.2023

Accepted: 20.05.2023

■ ВВЕДЕНИЕ

Инвалидизация вследствие инсульта занимала и продолжает занимать первое место среди всех причин первичной инвалидности. В России проживает свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый четвертый больной [1]. Половина всех выживших после инсульта остаются инвалидами, а третья часть нуждается в посторонней помощи в повседневной жизни [2]. В литературных источниках указывается высокий процент распространенности инсульта в России и в мире. Ежегодно в мире инсульт случается у 5,6–6 млн человек [3]. При отсутствии активных глобальных мер по борьбе с этой проблемой прогнозируется рост смертности от инсульта до 7,8 млн в 2030 году [4, 5].

Основные проявления постинсультных неврологических расстройств, обуславливающих инвалидизацию больных, – это двигательный и речевой дефицит. Двигательный дефицит как проявление возникающих вследствие перенесенного инсульта нарушений произвольной моторики является ведущим симптомом, приводящим к инвалидизации. Помимо двигательных (гемипарез, гемиплегия, нарушение статики и координации) и речевых (афазии, дизартрии) нарушений на качество жизни пациента и его семьи оказывают влияние когнитивные расстройства (снижение памяти, внимания, нарушения праксиса, гнозиса, интеллекта) [6].

Стремление остановить рост инвалидизации вызывает интерес к реабилитации, которая представляет собой комплекс мероприятий, направленных на восстановление нарушенных в результате болезни и повреждения функций и социальную реадaptацию больного. К современным подходам в реабилитации можно отнести раннее начало лечебных мероприятий, грамотное определение и подбор реабилитационных мероприятий, оптимальную последовательность, возвращение пациента к социально-бытовой деятельности, непрерывность и систематичность терапии, обучение самого пациента и его родственников особенностям и тактике поведения при инсульте [7].

Прогноз исхода инсульта играет большую роль в плане профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, снижения смертности и инвалидности от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Зная реабилитационный потенциал пациента, который отражает исход инсульта, возможно предупредить выраженную инвалидизацию, улучшить восстановление утраченных функций, повлиять на более успешный результат лечения. Кроме того, прогноз заболевания, безусловно, интересует самого пациента и его родственников. Таким образом, прогнозирование исхода ОНМК способствует снижению инвалидизации и повышению уровня жизни населения [8, 9].

В настоящий момент в медицине стремительно развиваются и входят в рутинную практику современные инструментальные методы диагностики. Они становятся более доступными, и население имеет возможность пользоваться ими. Результаты обследования пациента помогают не только диагностировать болезнь, но и учитывать его индивидуальные особенности. Особенно этот вопрос актуален для тех нозологий, после которых остается высокий процент инвалидизации.

Прогноз болезни можно определить как врачебное предположение о течении и исходе заболевания в отношении жизни, здоровья и трудоспособности. При изучении литературы по прогнозу ишемического инсульта отмечен ряд работ, касающихся этого вопроса. Так, в январе 2023 года опубликовано исследование S. Schönecker и соавт. относительно прогнозирования повторного ювенильного инсульта, где авторы ориентируются в основном на соотношение показателей шкалы Рэнкина и клинического исхода спустя 3 месяца после случившегося ОНМК [10].

В качестве возможных маркеров, определяющих вероятность благоприятного или неблагоприятного исхода, исследователи называют периодонтит, интерлейкин-6 и белок YKL-40, когнитивные нарушения, комбинацию miR-200b-3p (микроРНК) и степени стеноза сонных артерий по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов (УЗДГ БЦС), наличие и процент стенозирования атеротромботической бляшкой сонных артерий [11–15].

Вместе с тем исследований в области прогнозирования исхода заболеваний явно недостаточно. Так, Г. Хемингуэй и соавт. (2009) считают, что прогнозирование отстает от достижений в лечении и диагностике [16], а J.R. Risco и соавт. (2022) делают выводы о том, что требуется разработка высококачественных моделей прогноза [17]. Прогнозирование исхода ОНМК, таким образом, является актуальной темой. Знание исхода инсульта имеет большую ценность для пациента, врача и государства, поэтому ведутся поиски новых и доказательных прогностических факторов.

Математическое моделирование в прогнозе ОНМК удобно и кратко отражает реабилитационный потенциал пациента. Для составления математической модели необходимы критерии, имеющие корреляцию с благоприятным или неблагоприятным исходом инсульта [18].

■ ЦЕЛЬ

Разработка модели прогноза ишемического инсульта в остром периоде заболевания.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования (№147 от 22.10.2013) был одобрен комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обследовано 103 пациента, находившихся в отделении для больных с ОНМК Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина с диагнозом: «ОНМК. Ишемический инсульт в каротидном бассейне. Центральный гемипарез». В исследование вошло 66 (64,1%) мужчин и 37 (35,9%) женщин в возрасте от 39 до 88 лет. Все пациенты по экстренным показаниям были госпитализированы в неврологическое отделение для больных с ОНМК Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина с верифицированным диагнозом «ишемический инсульт» с указанием его типа. Все пациенты получали стандартное лечение согласно приказу Минздрава РФ по

Характеристики инсульта		Группа с благоприятным исходом (n=51)	Группа с неблагоприятным исходом (n=52)
Средний возраст, М (SD)		67,7 (9,1) года	64,0 (11,5) года
Соотношение М:Ж		1:1 (28:23)	3:1 (40:11)
Подтип ишемического инсульта	атеротромботический	30 (58,4 %)	39 (75%)
	кардиоэмболический	11 (21,7%)	6 (11,6%)
	гемодинамический	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	лакунарный	10 (19,9%)	3 (5,7%)
	смешанный	0 (0,0%)	4 (7,7%)
Место проживания	город Самара	26 (51,0%)	30 (57,7%)
	Самарская область	23 (45,0%)	21 (40,4%)
	другие города России	2 (4,0%)	1 (1,9%)
Бассейн пораженной артерии	ОНМК в бассейне правой СМА	25 (49%)	22 (42,3%)
	ОНМК в бассейне правой ПМА	0 (0,0%)	3 (5,7%)
	ОНМК в бассейне левой СМА	26 (51%)	24 (46,3%)
	ОНМК в бассейне левой ПМА	0 (0,0%)	3 (5,7%)
Сопутствующие заболевания*	фибрилляция предсердий, аритмии	15 (15%)	7 (7%)
	хроническая сердечная недостаточность	13 (13%)	1 (1%)
	дислипидемия	7 (7%)	1 (1%)

Примечание: *представлены только статистически значимые заболевания.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patient groups

Характеристики, баллы	Группа с благоприятным исходом (n=51)		Группа с неблагоприятным исходом (n=52)	
	Острый период	Отдаленный период	Острый период	Отдаленный период
NIHSS, Ме (Q ₁ ;Q ₃), баллы	8 (5;11)	3 (1;5)	6 (4;10)	8 (4;11)
Шкала Рэнкина, Ме (Q ₁ ;Q ₃), баллы	4 (3;4)	2 (1;3)	3 (3;4)	3 (3;4)
Индекс Ривермид, Ме (Q ₁ ;Q ₃), баллы	4 (1;7)	13 (7;14)	5 (3;7)	6 (3;8)
Шкала Фугла-Майера, Ме (Q ₁ ;Q ₃), баллы	54 (44;64)	82 (67;94)	62 (50;86)	53 (37;70)
Сила в конечностях (Zacharia) (рука и нога), Ме (Q ₁ ;Q ₃), баллы	3 (1;4) рука 3 (3;4) нога	4 (4;5) рука 5 (4;5) нога	4 (3;5) рука и нога	3 (2;5) рука и нога
SF-36 (ОФ3) Ме (Q ₁ ;Q ₃) в остром периоде и М(SD) в отдаленном восстановительном периоде, баллы	38 (31;48)	44 (10)	36 (29;44)	38 (10)
SF-36 (ОПЗ), М(SD), баллы	45 (10)	46 (11)	47 (10)	45 (14)
Шкала Бека (баллы), Ме (Q ₁ ;Q ₃)	6 (2;10)	7 (3;9)	8 (4;12)	9 (5;14)
Шкала Бека (степень), Ме (Q ₁ ;Q ₃)	2 (1;3)	2 (1;3)	3 (1;3)	3 (2;3)
MoCA, Ме (Q ₁ ;Q ₃), баллы	19 (15;24)	20 (14;23)	20 (14;21)	19 (14;21)
ВАШ, Ме (Q ₁ ;Q ₃), баллы	50 (50;70)	60 (50;80)	55 (39;70)	50 (38;80)
Шкала Бартела, Ме (Q ₁ ;Q ₃), баллы	50 (40;73)	95 (83;100)	70 (40;90)	70 (35;85)

Таблица 2. Клиническая характеристика групп с учетом динамики гемипареза в остром и отдаленном периодах ОНМК

Table 2. Clinical characteristics of the groups taking into account the dynamics of hemiparesis in the acute and long-term periods of stroke

оказанию медицинской помощи больным с ОНМК. По окончании курса лечения пациенты выписаны на 10–14 день. При обследовании пациентов учитывали место проживания, патогенетический подтип инсульта, бассейн пораженной артерии, наличие сопутствующих заболеваний, тип исхода ОНМК. Ретроспективно общая выборка была поделена на две группы в зависимости от течения инсульта. Клиническая характеристика групп пациентов представлена в **таблице 1**.

Согласно дизайну исследования, пациенты были осмотрены трижды: при поступлении в стационар, при выписке и спустя 12–24 месяца после ОНМК в отдаленном восстановительном периоде. Обследование при поступлении проводили согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам данного профиля. Все больные в остром периоде ОНМК были осмотрены неврологом с оценкой неврологического и общесоматического статуса, проведены УЗДГ БЦС, транскраниальная ультразвуковая доплерография (ТКДГ) для верификации пораженного сосуда, компьютерная томография (КТ) головного мозга, лабораторные исследования биохимических показателей и системы гемостаза, электрокардиография, офтальмоскопия. Определяли индекс тяжести инсульта (шкала NIHSS), индекс независимости (модифицированная шкала Рэнкина), индекс активности повседневной жизни (индекс мобильности Ривермид), оценивали двигательный дефицит по общепринятой международной шкале Фугла-Майера (Fugl-Meyer), определяли выраженность депрессии (шкала Бека) и наличие когнитивного дефицита по Монреальской шкале когнитивных функций (MoCA). Степень инвалидизации (анализ активности в повседневной жизни) оценивали по индексу Бартела. Показатель качества жизни определяли с помощью опросника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey) и ВАШ (Visual Analogue Scale). Кроме стандартного обследования в первые 7 дней от начала заболевания всем больным проводили транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) с электромиографической (ЭМГ) регистрацией волны возбуждения с мышц верхней конечности (m. abductor pollicis brevis) и исследовали вызванные потенциалы (ВП) головного мозга: зрительные (ЗВП), соматосенсорные (ССВП), когнитивные (Р300). Пациенты получали лечение инсульта в условиях стационара.

На последующих визитах отмечали динамику неврологической симптоматики, в частности, двигательной функции пораженных конечностей. По результатам исследований в зависимости от степени регресса гемипареза на фоне терапии пациенты были разделены на две группы. Больные с увеличением силы в конечностях были отнесены к группе с благоприятным исходом. Пациенты, у которых гемипарез вырос или остался без динамики, вошли в группу неблагоприятного исхода. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, локализации и размеру очага, выраженности пареза при поступлении. Клиническая характеристика групп в остром и отдаленном восстановительном периодах ОНМК представлена в **таблице 2**.

Опросник	Статистическая значимость между группами (с благоприятным и неблагоприятным исходом), U критерий Манна – Уитни (p)	
	Острый период ОНМК	Отдаленный восстановительный период ОНМК (12–24 месяца)
SF-36 (ОФ3)	0,396	0,007
SF-36 (ОПЗ)	0,558	0,565
Шкала Бека (общий балл)	0,273	0,003
Шкала Бека (степень)	0,584	0,002
MoCA	0,643	0,391
ВАШ	0,929	0,025
NIHSS	0,032	0,000
Шкала Рэнкина	0,089	0,000
Индекс Ривермид	0,169	0,000
Шкала Фугла-Майера	0,010	0,000
Шкала Бартела	0,022	0,000

Таблица 3. Статистическая значимость результатов опросников в разных периодах ОНМК между группами с благоприятным и неблагоприятным исходом

Table 3. Statistical significance of the results of questionnaires in different periods of stroke between groups with favorable and unfavorable outcomes

Все полученные клинические характеристики, результаты обследований были структурированы и занесены в таблицы. Методами статистического анализа произведен поиск тех значений, которые наиболее отличались в группах с противоположным исходом. Предполагалось, что максимально различающиеся в группах благоприятного и

неблагоприятного исхода параметры могут быть потенциальными критериями прогноза ОНМК. Отбор прогностических маркеров ишемического инсульта проведен в несколько этапов: широкий список потенциально статистически значимых критериев сужали, исключая не отвечающие заданным критериям полученные результаты исследований. В итоге из общего пула данных выделены несколько максимально влияющих параметров. Для определения значимости полученных характеристик в прогнозе ОНМК и возможности включения их в математическую модель рассчитаны основные значения логистической регрессии. Была получена математическая модель реабилитационного потенциала пациента. Модель апробирована на пациентах, не вошедших в исследование.

Статистический анализ проводили в пакетах программ Statistica и SPSS с применением параметрических и непараметрических методов. Проведена проверка на соответствие распределения признаков нормальному, выбор методов для статистической обработки осуществлялся соответственно полученным результатам.

Для проверки соответствия закона распределения совокупности нормальному распределению применялся критерий Пирсона χ^2 . Для сравнения показателей в связанных группах использовался параметрический парный t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий знаковых рангов Вилкоксона. Для сравнения показателей в независимых группах использовался параметрический непарный t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Для определения статистически значимых для прогноза ОНМК критериев и построения математической модели применялся метод логистической регрессии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выделены критерии, значимо коррелирующие с благоприятным и неблагоприятным прогнозом в отношении восстановления двигательной функции. Из группы клинико-anamnestических данных наиболее значимыми оказались пол, возраст, наличие фибрилляций предсердий, хронической сердечной недостаточности, дислипидемии. Анализ взаимосвязи коморбидных состояний с исходом инсульта показал сильное влияние на течение и исход заболевания патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Данный факт был подтвержден во многих исследованиях и закреплён в клинических рекомендациях [1].

При анализе показателей нейропсихологических шкал выявлено, что наибольшее влияние на исход заболевания оказывали следующие показатели: общее физическое здоровье по шкале SF-36, значения шкал NIHSS, Рэнкина, Ривермид, Фугла-Майера, Бартела, Бека в отдаленном периоде ОНМК, как это следует из данных **таблицы 3**.

Не являлись статистически значимыми значения шкал MoCA и ВАШ. Связь показателей тестов и исхода ОНМК свидетельствует об их значимости

Локализация очага ишемического инсульта	Частота ОНМК в каждой группе		Частота ОНМК по всей выборке (%) n = 103	p
	с благоприятным исходом n = 51	с неблагоприятным исходом n = 52		
Лобная доля справа	-	7 (6,8%)	7 (6,7%)	0,007
Лобная доля слева	-	3 (2,9%)	3 (2,9%)	0,082
Теменная доля справа	9 (8,7%)	10 (9,7%)	19 (18,4%)	0,836
Теменная доля слева	6 (5,8%)	4 (3,9%)	10 (9,7%)	0,485
Область подкорковых ядер справа	15 (14,6%)	7 (6,8%)	22 (21,3%)	0,048
Область подкорковых ядер слева	15 (14,6%)	16 (15,5%)	31 (30,0%)	0,881
Височная доля справа	1 (1,0%)	2 (1,9%)	3 (2,9%)	0,569
Височная доля слева	4 (3,9%)	4 (3,9%)	8 (7,8%)	0,977
Субкортикально слева (корковые ветви СМА)	5 (4,8%)	3 (2,9%)	8 (7,8%)	0,444
Субкортикально справа (корковые ветви СМА)	5 (4,8%)	3 (2,9%)	8 (7,8%)	0,444

Таблица 4. Распределение пациентов по локализации очага ишемического инсульта в группах с разным исходом

Table 4. Distribution of patients by localization of ischemic stroke focus in groups with different outcomes

Модальность ВП		Левое полушарие			Правое полушарие		
		Гр(+) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр(-) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	p	Гр(+) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр(-) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	p
ЗВП	латентность P100, мсек	110 (104;121)	109 (101;118)	0,335	111 (102;120)	106 (101;118)	0,833
	амплитуда N75 – P100 (мВ)	4 (2;6)	3 (2;5)	0,709	3 (2;5)	3 (2;6)	0,779
	амплитуда P100–N145 (мВ)	5 (3;9)	5 (2;6)	0,052	5 (3;11)	3 (2;7)	0,075
ССВП	латентность P23, мсек	22 (20;23)	22 (21;23)	0,359	21 (20;23)	21 (20;22)	0,017
	латентность N30, мсек	30 (29;30)	29 (28;29)	0,628	27 (27;30)	30 (29;30)	0,005
	амплитуда N20 – P23 (мВ)	3 (1;4)	2 (1;3)	0,079	1 (1;3)	2 (1;3)	0,223
КВП	латентность P300, мсек	341 (314;374)	367 (342;394)	0,009	352 (320;397)	366 (345;398)	0,122
	амплитуда P300 (мВ)	3 (2;4)	2 (2;4)	0,542	2 (1;4)	2 (1;3)	0,810

Таблица 5. Статистическая значимость показателей ВП в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом ОНМК (критерий Манна – Уитни)

Table 5. Statistical significance of evoked potentials in groups with favorable and unfavorable stroke outcomes (Mann – Whitney criterion)

именно в позднем восстановительном периоде, поскольку оценка состояния пациента с инсультом в первые дни от начала заболевания при тяжелом состоянии пациента оказалась менее информативной для прогнозирования исхода ОНМК. Система шкал предполагает, что оценка осуществляется самим пациентом, поэтому является в

достаточной степени субъективной и может не отражать в полной мере реальную картину болезни. Соответственно делать выводы в остром периоде о дальнейшем течении заболевания по этим данным нецелесообразно, тогда как в отдаленном периоде ОНМК информация, поступающая от пациента, более объективна и может использоваться для прогнозирования исхода ОНМК.

При обработке данных лабораторного и инструментального обследования были выделены потенциально значимые для прогноза ОНМК результаты КТ головного мозга, которые свидетельствуют о том, что локализация очага ишемии в лобной доле и в области подкорковых ядер справа четко коррелирует с динамикой двигательных нарушений в течении ишемического инсульта (**таблица 4**). Не были значимыми результаты УЗДГ БЦС и наличие микроангиопатий.

При исследовании ВП наибольшие отличия групп благоприятного и неблагоприятного прогноза получены для следующих показателей: латентности P23 и N30 правого полушария при проведении ССВП, латентности P300 левого полушария при проведении когнитивных вызванных потенциалов (**таблица 5**), а также отношения латентностей N30 между левым и правым полушарием, отношения амплитуд P300 двух полушарий.

При анализе результатов ТМС сравнивались значения основных показателей (амплитуда, латентность, ВЦМП) между здоровым и пораженным полушарием, между правым и левым полушарием, в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом. Выявляли наиболее значимые критерии прогноза. Статистическая значимость представлена в **таблицах 6–8**.

Таким образом, после первого этапа статистического анализа выделено несколько критериев, наиболее значимых в прогнозе ОНМК. На втором этапе подсчетов после статической обработки этот список потенциальных показателей был сужен. В итоге выявлены характеристики, максимально отвечающие требованиям маркеров прогноза ишемического инсульта. Они стали основой переменных, вошедших в математическую модель. Ими стали значения ТМС: амплитуда при ТМС коры пораженного полушария, модуль разницы амплитуд между полушариями.

Как видно, статистически значимыми являлись латентность потенциала действия при ТМС коры левого полушария, амплитуда потенциала действия при корковой ТМС с обоих полушарий (больше с правого). После расчетов статистической значимости основных характеристик ТМС – латентностей и амплитуд – было предположено, что разница данных показателей (дельта) также может быть потенциальным критерием в прогнозе ОНМК. Дополнительно были включены в расчеты дельты и модули дельт амплитуд, латентностей и ВЦМП ТМС между полушариями. Оказавшись статистически значимым, модуль дельты амплитуд между полушариями также был включен в математическую модель. Значения дельт амплитуд, латентностей ТМС шейного утолщения, коры и ВЦМП представлены в **таблицах 9–11**.

Область исследования – полушария мозга	ТМС с коры					
	Амплитуда, мВ			Латентность, мсек		
	Гр (+) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр (-) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	p	Гр (+) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр (-) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	p
Здоровое	0,8 (0,5;1,7)	1 (0,4;1,7)	0,989	23 (22;26)	24 (21;26)	0,861
Пораженное	0,5 (0,1;1,6)	0,3 (0,0;1,3)	0,074	26 (23; 32)	24 (22;27)	0,255
D п/ш	0,7 (0,3;1,6)	0,8 (0,2;1,7)	0,036	24 (21,9;28,1)	24,5 (20,8;27,7)	0,446
S п/ш	0,8 (0,3;1,6)	0,4 (0,1;1,4)	0,046	24,6 (23;27,6)	24,6 (22,2;27)	0,000

Таблица 6. Статистическая значимость латентности и амплитуды ТМС (критерий Манна – Уитни, p) в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом при стимуляции с коры головного мозга

Table 6. Statistical significance of latency and amplitude of TMS (Mann – Whitney criterion, p) in groups with favorable and unfavorable outcomes when stimulated from the cerebral cortex

Область исследования – полушария мозга	ТМС с шейного утолщения					
	Амплитуда, мВ			Латентность, мсек		
	Гр (+) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр (-) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	p	Гр (+) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр (-) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	p
Здоровое	0,5 (0,2;1,0)	0,5 (0,2;1,3)	0,577	15,7 (13,1;16,5)	15,4 (14,4;16,5)	0,582
Пораженное	0,4 (0,2;2,0)	0,5 (0,2;1,6)	0,802	15 (13;18)	15,8 (15,0;16,5)	0,553
Правое	0,6 (0,2;1,2)	0,5 (0,3;1,4)	0,288	15,9 (13,2;17,3)	15,4 (14,8;16,5)	0,921
Левое	0,3 (0,2;1)	0,5 (0,2;1,3)	0,334	14,7 (13,3;18,4)	15,7 (14,7;16,5)	0,109

Таблица 7. Статистическая значимость латентности и амплитуды ТМС (критерий Манна – Уитни, p) в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом при стимуляции с шейного утолщения

Table 7. Statistical significance of latency and amplitude of TMS (Mann – Whitney criterion, p) in groups with favorable and unfavorable outcomes when stimulated from cervical thickening

Область исследования – полушария большого мозга	ВЦМП, мсек		
	Гр (+) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр (-) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	p
Здоровое	8,9 (6,3;10,1)	8,0 (5,8;10,3)	0,377
Пораженное	10,8 (7,2;16,7)	9,10 (5,3;11,5)	0,201
Правое	9 (6,6;11,5)	7,7 (4,5;12,1)	0,373
Левое	9 (7,16,2)	9 (6,4;10,4)	0,403

Таблица 8. Статистическая значимость ВЦМП при ТМС (критерий Манна – Уитни, p) в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом

Table 8. Statistical significance of TCVP in TMS (Mann – Whitney criterion, p) in groups with favorable and unfavorable outcomes

Для определения диагностической ценности результатов исследования по прогнозированию исхода ишемического инсульта был использован ROC-анализ (**рисунок 1**).

В результате расчетов чувствительность (Se) составила 0,685, а специфичность (Sp) – 0,694, при пороге отсечения при Se+Sp=1,379. Прогностичность отрицательного прогноза – 0,712, положительного прогноза – 0,667. Проанализированные показатели обладают хорошей чувствительностью и специфичностью и могут быть использованы в клинической практике.

Оценка площади под кривой AUC составила 0,779. Это значение говорит о высоком качестве представленной прогностической модели для прогнозирования исхода ишемического инсульта.

Данный метод диагностики является перспективным в прогнозировании исхода ОНМК. Применение его доступно, неинвазивно, информативно. S. Karatzetou и соавт. (2022), проанализировав 39 опубликованных в 1990–2021 гг. англоязычных полнотекстовых статей в базах данных

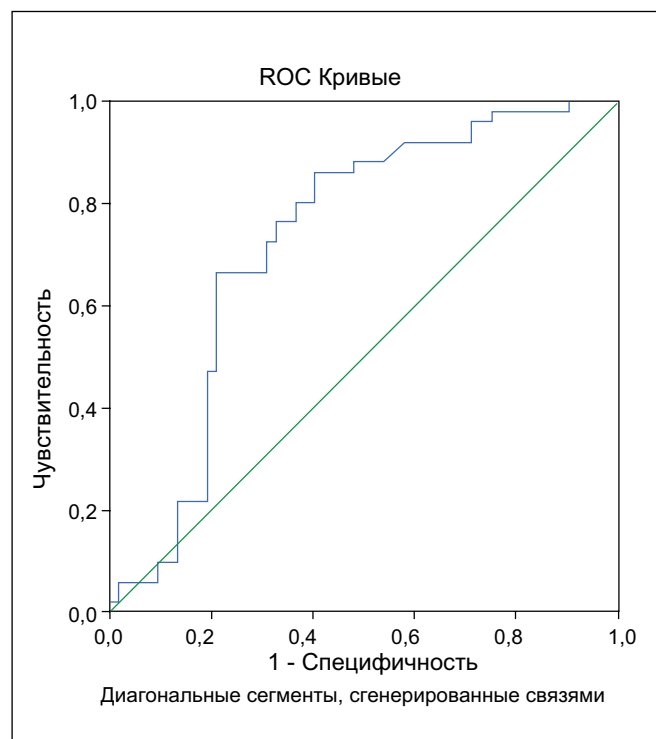


Рисунок 1. Оценка качества прогностической модели с использованием ROC-анализа.

Figure 1. The predictive model quality evaluation using ROC-analysis.

Значение/ Локализация	Кора		
Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр(+) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр(-) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	p
Модуль дельты латентностей, мсек	2,8 (1,5;6,8)	4,2 (1,8;16,5)	0,002
Модуль дельты амплитуды, мВ	0,7 (0,2;1,3)	0,8 (0,3;1,4)	0,012

Таблица 9. Статистическая значимость разницы основных показателей ТМС с коры при сравнении пораженного и здорового полушария, p

Table 9. Statistical significance of the difference in the main indicators of TMS when comparing the affected and healthy hemisphere when stimulated from the cerebral cortex, p

Значение/Локализация	Шейное утолщение		
Me (Q ₁ ;Q ₃)	Гр(+)	Гр(-)	p
Модуль дельты латентностей, мсек	2 (1;3,6)	1,2 (0,4;2,7)	0,674
Модуль дельты амплитуды, мВ	0,3 (0,1;1,2)	0,6 (0,2;1,5)	0,265

Таблица 10. Статистическая значимость разницы основных показателей ТМС с шейного утолщения при сравнении пораженного и здорового полушария, p

Table 10. Statistical significance of the difference in the main indicators of TMS when comparing the affected and healthy hemisphere when stimulated with cervical thickening, p

Значение/Локализация	ВЦМП		
Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр(+) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Гр(-) Ме (Q ₁ ;Q ₃)	p
Модуль дельты латентностей, мсек	3 (2;9,5)	3,8 (2,4;10,1)	0,403

Таблица 11. Статистическая значимость разницы основных показателей ТМС (ВЦМП) при сравнении пораженного и здорового полушария, p

Table 11. Statistical significance of the difference in the main parameters of TMS (CMCT) when comparing the affected and healthy hemisphere, p

Medline и Scopus, указали на зависимость между показателями вызванных потенциалов при проведении ТМС и благоприятным прогнозом ОНМК [19]. Также опубликованы результаты работ, где изучалось значение ТМС для прогноза восстановления двигательной функции верхней конечности после ОНМК. Сравнивались результаты ТМС спустя 48 часов и 11 дней после случившегося ОНМК. Авторы отмечают, что прогностически более значимыми являются данные ТМС спустя 11 суток от начала инсульта [20]. Обзор литературы и наши данные показывают, что применение ТМС для прогноза ОНМК является научно обоснованным. Таким образом, проведен поиск факторов, потенциально являющихся маркером исхода ишемического инсульта. На первом этапе – при разработке дизайна исследования – был определен универсальный («широкий») набор клинических, инструментальных, лабораторных, психологических показателей, которые применяются в клинической практике или в научных исследованиях для оценки состояния пациента с инсультом. По результатам статистического анализа был получен перечень потенциальных критериев, коррелирующих с исходом инсульта (критерии, которые максимально отличались в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом). Далее применялся метод логистической регрессии. В итоге из множества статистически значимых для прогноза ОНМК маркеров выделены предикторы, вошедшие в математическую модель: пол, значение амплитуды при ТМС коры

пораженного полушария, модуль разницы амплитуд между полушариями при ТМС.

На основе полученных критериев построена математическая модель прогноза ишемического инсульта, которая была проверена на пациентах, не вошедших в исследование. Приводим клинический пример.

Пациентка П., 61 г., поступила в отделение для больных с ОНМК Регионального сосудистого центра 7.04.2021 г. в 15 часов с впервые развившимся ишемическим атеротромботическим инсультом в бассейне правой средней мозговой артерии. Заболела остро, утром после сна, когда появилась и стала нарастать слабость в левой руке и ноге на фоне головной боли и головокружения. При осмотре выявлен левосторонний гемипарез до 3 баллов во всех группах мышц левых конечностей (NIHSS – 9 баллов; индекс Ривермид – 3 балла; шкала Рэнкина – 4 балла). На КТ головного мозга выявлен очаг ишемии в правой теменной области размером 20x15x15 мм. По данным ТМС амплитуда вызванного потенциала с коры пораженного полушария – 3,2; модуль разницы амплитуд между полушариями – 1,1.

Для определения реабилитационного потенциала и прогноза заболевания у данной пациентки была использована прогностическая модель:

$Fp = \text{Logit}(P) = 0,687 - 1,078 \cdot x^1 + 0,664 \cdot x^2 - 0,612 \cdot x^3$,
где x^1 – пол; x^2 – амплитуда ТМС с коры пораженного полушария, x^3 – модуль разницы амплитуд при ТМС с обоих полушарий.

Был получен показатель вероятности благоприятного исхода в 86,7%. Обозначенный прогноз подтвердился по мере улучшения состояния пациентки на фоне проводимой терапии. Осмотр, проведенный через 6 месяцев, показал практически полное восстановление силы в пораженных конечностях: NIHSS – 0 баллов, индекс Ривермид – 0 баллов, шкала Рэнкина – 15 баллов.

■ ВЫВОДЫ

1. Выявленные критерии являются прогностически значимыми и определяют вероятность благоприятного / неблагоприятного исхода ОНМК.

2. Полученная математическая модель может применяться для определения исхода ишемического инсульта уже в остром периоде.

3. Транскраниальная магнитная стимуляция является методом, позволяющим уже на ранних сроках от начала инсульта определять прогноз заболевания.

4. Оценка реабилитационного потенциала с применением математического моделирования индивидуально для каждого пациента дает возможность врачу разработать оптимальную тактику ведения больного. Эффективная реабилитация после ОНМК позволит снизить инвалидизацию пациентов и повысить качество жизни больных и их родственников.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piradov MA, Maksimova MJu, Tanashjan MM. *Stroke. Step-by-step instructions*. М., 2019. (In Russ.). [Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. *Инсульт. Пошаговая инструкция*. М., 2019]. doi: 10.33029/9704-5782-5-str2-2020-1-288
2. Samoilova EM, Yusubalieva GM, Belopasov VV, et al. Infections and inflammation in the development of stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;121(8-2):11-21. (In Russ.). [Самойлова Е.М., Юсубалиева Г.М., Белопасов В.В., и др. Инфекции и воспаление в развитии инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8-2):11-21]. doi: 10.17116/jnevro202112108211
3. Sazonov IE, Nemahova EA, Murashkina TI, Lavrov YuV. Physiotherapeutic treatment during early rehabilitation of patients with stroke. *International Journal of Neuromedicine The universe of the brain*. 2019;1:19-21. (In Russ.). [Сазонов И.Э., Немахова Е.А., Мурашкина Т.И., Лавров Ю.В. Физиотерапевтическое лечение в период ранней реабилитации больных с ОНМК. *Международный журнал нейромедицины Вселенная мозга*. 2019;1:19-21].
4. Raevskaja AI, Shevchenko PP. Modern methods of rehabilitation of stroke patients. Drug prevention. *International Student Scientific Bulletin*. 2018;2:4. (In Russ.). [Раевская А.И., Шевченко П.П. Современные методы реабилитации больных, перенесших инсульт. Медикаментозная профилактика. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;2:4]. URL <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18145> (16 January 2023)
5. Uteuliev ES, Konysbaeva KK, Zhanaliev DR, Habieva TH. Epidemiology and prevention of ischemic stroke. *Bulletin of KazNMU*. 2017;4:126-129. (In Russ.). [Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Жангалиева Д.Р., Хабиева Т.Х. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта. *Вестник КазНМУ*. 2017;4:126-129].
6. Putilina MV. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;11:58-63.

(In Russ.). [Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016;11:58-63]. doi: 10.17116/jnevro201611611158-63

7. Khasnulin VI, Artamonova OG, Khasnulina AV, Pavlov AN. Adaptive types of mobilization of organism adaptive reserves and resistance to hypertension in the North. *Human Ecology*. 2014;7:24-29. (In Russ.). [Хаснулин В.И., Артамонова О.Г., Хаснулина А.В., Павлов А.Н. Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на Севере. *Экология человека*. 2014;7:24-29]. doi: 10.17816/humeco17219

8. Bogdanov A, Dobrynin Yu, Dobrylina I, Sonina S. Epidemiology, risk factors, and emergency care for ischemic stroke in the urban center of the north of West Siberia: 20-year study experience. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):28-33. (In Russ.). [Богданов А., Добрынин Ю., Добрылина И., Сониная С. Эпидемиология, факторы риска и организация неотложной помощи при ишемическом инсульте в городском центре севера Западной Сибири (опыт 20-летнего изучения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):28-33]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-28-33

9. Chichanovskaya LV, Bakhareva ON, Nazarov MV, Menshikova TV. Results of the implementation system for medical rehabilitation. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2019;1(2):10-13. (In Russ.). [Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Назаров М.В., Меньшикова Т.В. Оценка нейросоматического статуса больных ОНМК, поступивших на второй этап реабилитации. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019;1(2):10-13]. doi: 10.36425/2658-6843-19180

10. Schönecker S, Hoffmann V, Albashiti F, et al. PREDICT juvenile stroke: Prospective evaluation of a prediction score determining individual clinical outcome three months after ischemic stroke in young adults – a study protocol. *BMC Neurol*. 2023;23(1):2. doi: 10.1186 / s12883-022-03003-7

11. Lee YT, Tsai CF, Yen YC, et al. Periodontitis is a potential risk factor for transient ischemic attack and minor ischemic stroke in young adults: A nationwide population-based cohort study. *Periodontol.* 2022;93(12):1848-1856. doi: [10.1002/JPER.21-0528](https://doi.org/10.1002/JPER.21-0528)
12. Li J, Lin J, Pan Y, et al. CNSR-III Investigators. Interleukin-6 and YKL-40 predicted recurrent stroke after ischemic stroke or TIA: analysis of 6 inflammation biomarkers in a prospective cohort study. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):131. doi: [10.1186/s12974-022-02467-1](https://doi.org/10.1186/s12974-022-02467-1)
13. Liao X, Zuo L, Dong Y, Pan Y, et al. Persisting cognitive impairment predicts functional dependence at 1 year after stroke and transient ischemic attack: a longitudinal, cohort study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):1009. doi: [10.1186/s12877-022-03609](https://doi.org/10.1186/s12877-022-03609)
14. Zheng J, Wang Z, Li N, Zhang X, et al. Synthetic role of miR-200b-3p, ABCD 2 score, and carotid ultrasound in the prediction of cerebral infarction in patients with transient ischemic attack. *Brain Behav.* 2022;12(4):2518. doi: [10.1002/brb3.2518](https://doi.org/10.1002/brb3.2518)
15. van Dam-Nolen DHK, Truijman MTB, van der Kolk AG, et al. Carotid plaque characteristics predict recurrent ischemic stroke and TIA: The PARISK (Plaque At RISK) Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(10):1715-1726. doi: [10.1016/j.jcmg.2022.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.04.003)
16. Hemingway H, Riley RD, Altman D. Ten steps towards improving prognosis research. *BMJ.* 2009;339:b4184. doi: [10.1136/bmj.b4184](https://doi.org/10.1136/bmj.b4184)
17. Risco JR, Kelly AG, Holloway RG. Chapter 12 – Prognostication in neurology. *Handbook of Clinical Neurology.* 2022;190:175-193. doi: [10.1016/b978-0-323-85029-2.00003-8](https://doi.org/10.1016/b978-0-323-85029-2.00003-8)
18. Petrukhina NB, Zorina OA, Shikh EV, et al. A prognostic model for the prediction of generalized chronic periodontitis in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2019;2:43-47. (In Russ.). [Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Ших Е.В., и др. Прогностическая модель для оценки хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2019;2:43-47]. doi: [10.24075/brsmu.2019.026](https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.026)
19. Karatzetzou S, Tsiptsios D, Terzoudi A, et al. Transcranial magnetic stimulation implementation on stroke prognosis. *J Neurol Sci.* 2022;43(2):873-888. doi: [10.1007/s10072-021-05791-1](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05791-1)
20. Hunhorst MH, Nijland RM, van den Berg PJ, et al. Does transcranial magnetic stimulation have additional value for clinical evaluation in predicting upper limb function in the early stages after a severe stroke? *Neurorehabilitation restoration of the nervous system.* 2018;32(8):682-690. doi: [10.1177/1545968318785044](https://doi.org/10.1177/1545968318785044)

УДК 614.1: 311.3(075.32)

DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-189-197



Технологии расчета и визуализации статистики распространенности и заболеваемости на примере сведений о полипозном риносинусите в Самарской области

© С.А. Палевская, А.В. Гущин, М.К. Блашенцев

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

Аннотация

Цель – определить в статистическом смысле особенности распределения хронических заболеваний в хронологии наблюдений; показать специфику приемов проверок гипотез в количественном и вероятностном прогнозе распространенности полипозного риносинусита.

Материалы и методы. Использованы данные случаев амбулаторно-поликлинической помощи за 2017–2021 годы и количественные сведения о зарегистрированных основных или сопутствующих фактах заболеваний полипозным риносинуситом в медицинских организациях в 25 районах Самарской области.

Результаты. Синтез статистик исходных данных, которые составили объем числового расширения первичных показателей в следующем соотношении: категории 15,8%, счетные данные 26,3%; количественные значения 21,1%; 26,7% – это относительные данные заболеваемости и распространенности. Оставшийся объем – это описательная статистика и показатели в виде таблиц коэффициентов корреляций. Для синтезированных расширений данных произведены оценки распределений и проверки гипотез с использованием статистических критериев.

Выводы. Счет числа заболеваний хронического характера аппроксимируются плотностями атипичных распределений. Приблизительно 58% выборок по диагнозам не подтверждаются, подчиняясь закону распределения. В подобной ситуации при подготовке прогноза для перехода к временному ряду необходимо решать проблему получения последовательностей со стационарными характеристиками. При машинном обучении данные в расчетах предсказания должны пройти

проверку на вероятностное подтверждение совпадения распределений параметров связанных выборок. Результаты прогноза следует воспринимать как вероятностный вывод на уровне неотвергаемой гипотезы.

Ключевые слова: описательная статистика, корреляции количественных признаков, статистические тесты, проверка статистических гипотез, регрессия, прогноз временных рядов, p-values.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Палевская С.А., Гущин А.В., Блашенцев М.К. Технологии расчета и визуализации статистики распространенности и заболеваемости на примере сведений о полипозном риносинусите в Самарской области. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):189-197. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-189-197

Сведения об авторах

Палевская С.А. – д-р мед. наук, MBA, профессор MBA, директор ИПО. ORCID: 0000-0001-9263-9407 E-mail: s.a.palevskaya@samsmu.ru

Гущин А.В. – канд. техн. наук, доцент кафедры менеджмента ИПО. ORCID: 0000-0002-6128-2334 E-mail: a.v.guschin@samsmu.ru

Блашенцев М.К. – аспирант кафедры оториноларингологии им. академика РАН И.Б. Солдатов, ассистент ФАЦ. ORCID: 0000-0002-9820-4292 E-mail: mblashentsev@gmail.com

Автор для переписки

Гущин Андрей Викторович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Гагарина, 18, г. Самара, Россия, 443001. E-mail: a.v.guschin@samsmu.ru

Рукопись получена: 15.04.2023

Рецензия получена: 08.06.2023

Решение о публикации принято: 11.06.2023

Technologies for calculating and visualizing statistics on prevalence and incidence on the example of information about polypous rhinosinusitis in the Samara region

© Svetlana A. Palevskaya, Andrei V. Gushchin, Mikhail K. Blashentsev

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to statistically determine the distribution of chronic diseases in the chronology of observations; to show the specifics of methods for testing hypotheses in the quantitative and probabilistic prediction of the prevalence of polypous rhinosinusitis.

Material and methods. The outpatient data for the period of 2017–2021 and quantitative information about the cases with polypous rhinosinusitis as main or concomitant diagnosis registered by medical organizations of 25 districts of the Samara region were used in the study.

Results. The synthesis of the initial data statistics, which amounted to the volume of the numerical expansion of primary indicators in the following

ratio: categories 15.8%, counting data 26.3%; quantitative values 21.1%; 26.7% – relative incidence and prevalence data. The rest of the data is the descriptive statistics and indicators in the form of tables of correlation coefficients. For extensions of the synthesized data, distributions were evaluated and hypotheses tested using statistical criteria.

Conclusion. The count of the number of chronic diseases is approximated by the density of atypical distributions. Approximately 58% of samples for diagnoses are not confirmed as obeying the law of distribution. In such a situation, when preparing a forecast for the transition to a time series, it is necessary to solve the problem of obtaining sequences with stationary characteristics. In machine learning, data in predictive calculations must be

checked for probabilistic confirmation of the coincidence of related sample parameter distributions. The results of the forecast should be taken as a probabilistic conclusion at the level of an unrejected hypothesis.

Keywords: descriptive statistics, quantitative correlations, statistical tests, statistical hypothesis testing, regression, time series forecasting, p-values.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Palevskaya SA, Gushchin AV, Blashentsev MK. **Technologies for calculating and visualizing statistics on prevalence and incidence on the example of information about polypous rhinosinusitis in the Samara region.** *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(3):189-197. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-189-197

Information about authors

Svetlana A. Palevskaya – PhD, MBA, Director of the Institute of Postgraduate Education.

ORCID: 0000-0001-9263-9407 E-mail: s.a.palevskaya@samsmu.ru

Andrei V. Gushchin – PhD, Associate professor of the Department of Management, Institute of the Postgraduate Education.

ORCID: 0000-0002-6128-2334

E-mail: a.v.gushchin@samsmu.ru

Mikhail K. Blashentsev – a postgraduate student of the Department of Otorhinolaryngology n.a. Academician of the Russian Academy of Sciences I.B. Soldatov, assistant of the FAC.

ORCID: 0000-0002-9820-4292 E-mail: mblashentsev@gmail.com

Corresponding Author

Andrei V. Gushchin

Address: Samara State Medical University,
18 Gagarina st., Samara, Russia, 443001.

E-mail: a.v.gushchin@samsmu.ru

Received: 15.04.2023

Revision Received: 08.06.2023

Accepted: 11.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Развитие современного программного обеспечения для изучения и обобщения свойств статистик регрессионных зависимостей [1–3] открывает возможности обработки большого объема комбинаторно сочетающихся признаков количественных и категориальных данных. При этом возникает проблема смысловой нагрузки на эти сочетания, чтобы достижение целей анализа и обработки данных не было нарушено противоречивым набором результатов машинных действий. В статье показана расчетная траектория, выводорящая на итоговые групповые операции подготовки временных рядов к прогнозу на основании сочетания категорий, счетчиков и вещественных данных. Обращается внимание на переход от категорий и счета к временному характеру соотношения данных при подготовке прогноза.

Привлечение программных средств подготовки данных не снижает актуальности экспертного вывода о последовательности действий в подготовке статистического анализа и визуализации результатов. Особенно это значимо при применении современных алгоритмических средств на основе машинного обучения. Важен не только результат обучения и прогноза, но обобщение действий как эмпирического опыта рассматриваемой темы.

№	Признаки (наименование поля)	Тип признака	Примечание
1	Отчетный год	Категория (число)	
2	Код района	Категория (число)	
3	Наименование района	Категория (строка)	
4	Население (в районе)	Счетчик	Счетчик – счетные целые данные
5	Диагноз	Категория (строка)	
6	Зарегистрировано заболеваний	Счетчик	
7	Мужчины	Счетчик	Итого равно полю №6
8	Женщины		
9	Дети		
10	Подростки	Счетчик	Итого равно полю №6
11	Взрослые		
12	Старше трудоспособного возраста (муж. > 60, жен. > 55)	Счетчик	Подмножество поля №11
13	Заболеваемость первичная на 100 000 населения	Количество	
14	Распространенность на 100 000 населения	Количество	

Таблица 1. Типы данных полей регистрации подсчета заболеваний

Table 1. Data types and registration fields for disease count

В основной части статьи демонстрируются приемы агрегирования и кроссирования исходных измерений. Применяется современный p-value метод оценки допуска ошибки отклонения по вероятностной мере, функционально связанной с критерием статистического теста [4, 5]. На всех этапах вероятностных выводов используются приемы сбалансированного визуального и численно-графического представления результата [6]. Этот важный прием технологии визуализации и расчета статистик демонстрируется для условий фактически полной неопределенности в общих категориях диагнозов «Другие полипы синуса» и «Полип носа неуточненный». Здесь тривиальный численный ряд геометрического распределения объективно дополнен визуальным подтверждением атипичности самого явления. Показана технология реформирования распределения редких событий в закон Пуассона, а также особенности выбора количественных данных с оценкой средних для осуществления целей прогноза. Все сделанные предположения о новом качестве синтезируемой информации подтверждаются критериями оценок распределений.

ЦЕЛЬ

Определить в статистическом смысле особенности распределения хронических заболеваний на основе сведений о полипозном риносинусите, показать основные технологические приемы выбора критериев проверки гипотез, подбора модели регрессии и осуществления прогноза для определенного типа заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для числового расширения представления категорий и признаков применялись методы кроссирования и агрегирования исходных данных. В качестве базовой информации использовались счетные и количественные данные регистрации первичной заболеваемости и распространения заболеваний в относительных показателях на 100 000 населения. Используемые в расчетах ключевые поля приведены к понятию «Признаки» и описаны в таблице 1, где сумма пунктов 7 и 8, пунктов 9, 10 и 11 равны пункту 6; п. 12 – группа старшего трудоспособного возраста численно входит в состав п. 11. Строки «объекты» составляют районы Самарской области с исключенными городами. Значения счетчиков и расчет количественных признаков локализируются в исходных данных по периодам одного

№	Выполненный запрос к исходным данным	Диаграмма
1	Число районов, где было диагностировано заболевание по годам	Есть
2	Распределение числа типов диагнозов по районам за период 2017–2021 гг.	Есть
3	Корреляции числа типов диагнозов по районам за 2017–2021 гг.	Есть
4	Общее распределение числа заболеваний по районам за период 2017–2021 гг.	Нет
5	Корреляции диагнозов по числу заболеваний по районам за 2017–2021 гг.	Есть
6	Описательная статистика числа диагнозов по районам за 2017–2021 гг.	Нет
7	Корреляции числа заболеваний по районам с разделением по полу	Нет
8	Описательная статистика числа заболеваний по районам с разделением по полу	Нет
9	Корреляции диагнозов общего числа заболеваний по годам за 2017–2021 гг.	Есть
10	Число заболеваний по годам с разделением по полу	Есть
11	Описательная статистика числа заболеваний по годам с разделением по полу	Нет
12	Описательная статистика первичной заболеваемости и распространенности по районам за период 2017–2021 гг.	Нет
13	Корреляция первичной заболеваемости и распространенности по районам	Нет
14	Описательная статистика первичной заболеваемости и распространенности диагноза J33.0 по районам за период 2017–2021 гг.	Нет

Таблица 2. Расширение исходной информации отношениями по результатам запросов к исходным данным (см. таблицу 1)
Table 2. Extension of initial information by relations based on the results of queries to the source data (see table 1)

года. Периоды представляют временной диапазон наблюдений 2017–2021 гг.

Типы четырех диагнозов (пункт 5 таблицы 1) зашифрованы по МКБ-10 как J33.0, J33.1, J33.8 и J33.9, где J33.0 – полип полости носа, J33.1 – полипозная дегенерация синуса, J33.8 – другие полипы синуса, J33.9 – полип носа неуточненный. Категориальные признаки, счетчики и диагностированные заболевания составляют основную группу категориальных признаков (все пункты таблицы 1, кроме пунктов 13, 14). Корреляции, таблицы кроссирования, агрегирования по категориям и счетчикам – соответствующие таблицы, диаграммы – используются в исследовании, но не приводятся в данной статье. Описание этих отношений сформулированы в **таблице 2**.

К счетным конечным выборкам можно применять статистики, оценивающие тип и характеристики вероятностных процессов. В этих вопросах исследований используются современные методы реконструкции гладких вероятностных функций. Одно из возможных решений аппроксимации распределения счетчиков – использовать метод ядерной оценки плотности – непараметрический способ оценки плотности случайной величины на конечных выборках. Фактически осуществляется попытка аппроксимировать гистограмму непрерывной функцией $p(x)$ при помощи ядерной оценки плотности

$$p(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{2h} P[x - h, x + h],$$

где $p[a, b]$ – вероятностная мера на отрезке $[a, b]$, x – значение признака, h – шаг аппроксимации.

Сглаживающее представление способно дать приближение любого распределения и определить дальнейший характер исследования (**рисунок 1а**). В исследованиях для

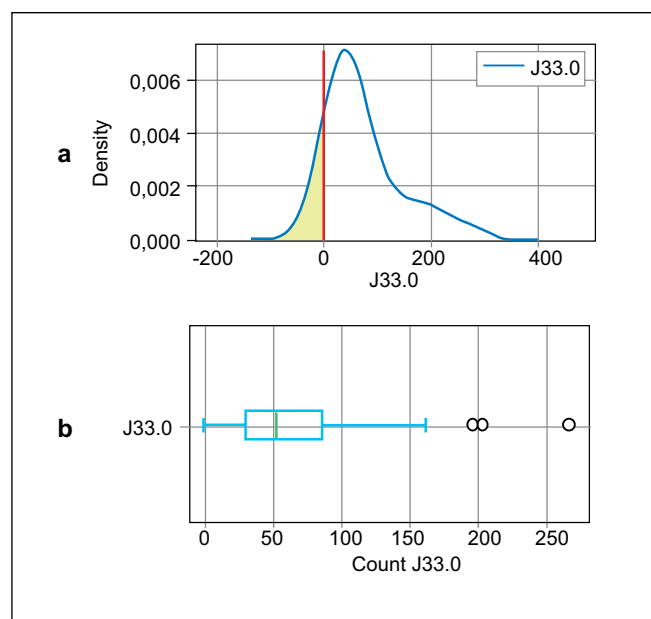


Рисунок 1. Оценка плотности распределений заболеваний по диагнозу J33.0 по районам за период 2017–2021 гг.: а – ядерная оценка плотности положительных значений; б – межквартильный размах (коробка, 50% реализаций случайной величины с наибольшей плотностью), медиана (вертикальная линия, разделяющая коробку), разброс (ограниченные отрезки справа и слева от коробки) и отдельные выбросы (точки за линией отрезков), которые можно воспринимать как атипичные значения для данного характера распределения.

Figure 1. Estimation of the density of distribution of cases with J33.0 diagnosis by districts for the period 2017–2021: а – a kernel estimate of the density of positive values; б – interquartile range (box, 50% of the realizations of the random variable with the highest density), median (vertical line separating the box), spread (limited segments to the right and left of the box) and individual outliers (points behind the line segments), which can be perceived as atypical values for a given distribution.

ядерной оценки плотности предусмотрен специальный количественный способ визуального отображения информации (**рисунок 1б**). Это диаграмма в следующем сочетании: коробки разброса по квартилям в 50% (IQR) относительно медианы, линии с границами разброса в 1.5 длины IQR от 1-й и 3-й квартили. Соответственно в характеристиках разброса будет использоваться межквартильный диапазон или интерквартильный размах. Интерквартильный размах определяет половину выборки, которая центрирована относительно медианы (вертикаль внутри коробки). Показатели, как сглаженное распределение и размах, в данной ситуации есть показатели изменчивости признака для асимметричных распределений. Кроме того, все наборы данных подсчета заболевших обладают аномальными значениями отдельных выбросов. Размах IQR мы рассматриваем в качестве аналога дисперсии, который является робастным (слабо чувствительным) к выбросам в данных.

Аппроксимацию распределения подсчета диагнозов по районам следует воспринимать в изображении на положительном интервале числа наблюдений. В рассуждениях и выводах использование метрических свойств интерквартильного размаха должно пониматься как альтернатива среднеквадратичного отклонения (с.к.о), которое применимо только для нормально распределенных данных, что неприемлемо буквально для рассматриваемых случаев. Интерквартильный размах будет служить непараметрической метрической оценкой, не требующей предположений

относительно распределения. Применяется для любых типов данных, что актуально с имеющимся типом часто не идентифицируемых распределений с атипичными выбросами вне диапазона приемлемых значений вероятности.

В исследованиях применяются классические методы проверки статистических гипотез на тип распределения. Например, для редких наблюдаемых событий – распределение Пуассона с предположением вероятностного предсказания числа заболеваний на период по конкретному диагнозу. Для рассматриваемых случаев произведено специальное кроссирование данных из общей статистики распространенности первичной заболеваемости по районам за весь период наблюдений (**пункт 12 таблицы 2**).

Организация исследований строится на последовательном переходе от категориальных к количественным статистикам. При такой организации таблично-графическое представление результатов анализа позволяет правильно и безальтернативно в плане оптимальности подготовить выборки достижения главной целевой составляющей – регрессии и прогноза основных зависимостей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основании технологии визуализации данных, специфика которых представлена **таблицей 1**, находятся отношения категорий «Код», «Диагноз» к количественному счетному признаку «Зарегистрировано заболеваний» (далее «Заболевшие»). На этом этапе расширения исходных статистик ситуация с формализацией случайного поведения наблюдений достаточно проблематична. Например, корреляционные оценки взаимодействия категорий и счетчиков (**пункт 5 таблицы 2**), как и корреляции предыдущих отношений, показывают независимость процессов счета диагнозов по районам. Описательная статистика полученных отношений (**пункт 6 таблицы 2**) показывает, что средние числа диагнозов сильно смещены вправо. Это превышает половину вероятностной меры (медианы), приближаясь к квантилю 0.75. Фактически среднее и чуть выше среднего – это уже примерно 2/3 от реализации меры вероятности заболеть (**рисунок 1**). Диагнозы, отличные от J33.0, еще менее характерны в определении распределения. Имеют максимальную вероятность заболевания менее чем для одного человека в районных масштабах. Группа из одного человека и более заболевают с вероятностью, распадающейся от 25% меры вероятности и меньше. Причем распад внешне напоминает экспоненциальный, что требует дополнительной проверки. Диапазоны с малозначащей вероятностью заполняют аномальные выбросы вероятности заболевания больших групп, выходящих за пределы квартильного размаха, за которым

i	x_i	n_i	Px_i	n'_i	$n'_i - n_i$	$(n'_i - n_i)^2$	χ^2
0	0	15	0,3263	8,1570	6,8430	46,8267	5,7407
1	1	4	0,3654	9,1358	-5,1358	26,3768	2,8872
2	2	2	0,2046	5,1161	-3,1161	9,7099	1,8979
3	3	2	0,0764	1,9100	0,0900	0,0081	0,0042
4	4	1	0,0214	0,5348	0,4652	0,2164	0,4047
5	10	1	0,0048	0,1198	0,8802	0,7748	6,4674
							17,402

Таблица 3. Расчетные значения критерия Пирсона χ^2 для оценок распределения Пуассона заболеваемости по районам с диагнозом J33.1

Table 3. Estimated values of Pearson's χ^2 criterion for estimates of the Poisson distribution of morbidity by districts with a J33.1 diagnosis

сложно дать оценку вероятности выбросов и их подчинения некоторому закону распределения (**рисунок 1b**). Вероятность числа заболеваний по среднему также сильно снижена – менее 2/3 оставшейся меры заболевших малыми группами. Метрически малая часть подчинена расчетам распределения – фактически 90% диапазона наблюдений – это аномальные выбросы заболевания больших групп на отрезках с минимальной, фактически не аппроксимируемой вероятностью.

Реализуем на данных, описанных выше, попытку проверки гипотез предполагаемых типов распределения. Рассмотрим два основных отношения данных диагнозов: счетные заболеваний (**пункт 4 таблицы 2**) и количественные заболеваемости и распространенности по районам (**пункт 12 таблицы 2**). Группировка диагнозов в общем числе заболевших предполагает гипотезу вероятности события определенного числа заболеваний. Для этого нужно вероятностное подчинение закону Пуассона. Визуально изображение ядерной аппроксимации (**рисунок 1a**) воспринимается как распределение Пуассона. Но проверки по критерию согласия Пирсона χ^2 отвергли данную нулевую гипотезу для всех диагнозов. Покажем это на примере J33.1. Требуется при уровне значимости $\alpha=0.05$ проверить гипотезу о том, что случайная величина J33.1, обозначенная как X, не отклоняется от распределения по закону Пуассона. Счетчик частоты эмпирических значений n_i и число $N=\sum n_i$ заболевших, где $i=1,5$, определяют теоретическую частоту $n'_i = Px_i$, N заболевших при известном теоретическом распределении Px , единственный параметр $\bar{\lambda}$ которого оценивается при знании эмпирических частот и счетчиков заболеваемости $\bar{\lambda} = \frac{1}{N} \sum x_i n_i$. Составляем расчетную **таблицу 3**, где также отражаем составляющие выражения расчета наблюдаемое значение критерия

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(n'_i - n_i)^2}{n'_i}.$$

При расчете степени свободы S учитываем свертку, которая производится по строкам, где $n_i \leq \max(x_i)$, тогда $S=r-1=1$, т.к. число строк после свертки определим как $r=2$. Соответственно табличное значение критерия $\chi^2_{(0.05;1)}=3.8$ меньше расчетного $\chi^2=17,402$. Гипотеза H_0 распределения Пуассона отвергается. Малое значение степеней свободы – основная причина опровержения гипотезы для всех распределений заболевших, а также заболеваемости и распространенности (**пункт 12 таблицы 2**) по районам за период 2017–2022 гг.

Табличное представление категорий «Код» и «Диагноз» также информирует о невозможности неотклонения гипотез о популярных распределениях, поскольку числовое поле таблицы фрагментировано нулевыми значениями, что говорит в пользу свертки числа степеней свободы (числа районов) с завышением требований к граничным значениям критериев. Естественно, что без средств программной автоматизации перебор поиска аппроксимации функции вероятности или характера плотности распределения физически невозможен. Поэтому актуальными для категорий и счетчиков в плане информативности остаются только табличные данные. Для дальнейшего движения к цели требуется перестройка и новое кроссирование выбранных категорий и счетчиков. Для этого задействуем хронологию событий, но, исходя

	Мужчины				Женщины			
	J33.0	J33.1	J33.8	J33.9	J33.0	J33.1	J33.8	J33.9
J33.0	1,0000	0,2913	0,9148	0,0674	1,0000	-0,8109	0,4314	-0,7200
J33.1	0,2913	1,0000	0,1750	0,8376	-0,8109	1,0000	-0,2287	0,5437
J33.8	0,9148	0,1750	1,0000	0,1392	0,4314	-0,2287	1,0000	-0,0716
J33.9	0,0674	0,8376	0,1392	1,0000	-0,7200	0,5437	-0,0716	1,0000

Таблица 4. Корреляции числа заболеваний по годам с разделением по полу

Table 4. Correlations of the number of cases by years with a division by sex

из предоставленных данных, это будет достаточно общее представление за годовой период. Тем не менее произведем визуализацию, которую дополним проверкой гипотез на тип распределения, на связи и идентичность распределений, используемых как входные данные прогноза.

Сформируем данные статистик типа распределения числа заболеваний по годам. Исследуем перегруппировку данных по категориям «Год», «Пол», «Диагноз» со счетчиком количества заболевших. Сначала агрегируем подсчет диагнозов по годам (без учета пола), придаем характер временного ряда. В хронологии сразу проявляются корреляционные свойства J33.1 и J33.9 (пункт 9 таблицы 2). Экспертам следует обратить на это внимание, так как положительная корреляция изменений данных этих диагнозов будет присутствовать в графических отображениях для этих отношений. Разделение заболеваний по полу в годовой хронологии представлено количественно (пункт 10 таблицы 2), и корреляционные зависимости приведены в таблице 4. Графические сравнения показаны на рисунке 2. Хронология и разделение по полу приводит к обнаружению линейных зависимостей диагнозов для числа заболеваний. Положительная корреляция J33.1 и J33.9 присутствует в мужской подгруппе, где фиксируется сильное взаимодействие J33.0 и J33.8 (таблица 4). В женской группе значимые

зависимости отрицательны: J33.0 и J33.1, J33.0 и J33.9 (таблица 4). Минимальной метрической разницей между подгруппами обладает диагноз J33.0 с положительной и самой сильной корреляцией (рисунок 2а) к J33.8. Максимальное расстояние по заболеванию у J33.1 с отрицательной корреляцией (рисунок 2б) в женской подгруппе.

Переходим к анализу статистик, которые составляют основную цель построения технологий исследований – поиск зависимостей для определения регрессии и прогноза. Главный объект данных – общая статистика заболеваемости и распространенности по районам. Это вещественные и относительные количественные признаки. Основные распределения количественных признаков – это «Заболеваемость» (пункт 13 таблицы 1) и «Распространенность» (пункт 14 таблицы 1) по районам (по годам). Источники данных – отношения пунктов 12–14 таблицы 2. Общая оценка ядерной плотности показывает сильный распад вероятности при росте подсчета заболеваемости и распространенности по районам (рисунок 3). Имеем характер той же нетипичной плотности, полученный для категорий без хронологии (рисунок 1).

Путем программного перебора аппроксимаций рассчитаем оценку принадлежности к распределениям рассматриваемых признаков по районам за период 2017–2021 гг. [5, 6]. При этом используется наблюдаемый p -value уровень значимости (p -значение). Рассчитывается p -value вероятность отклонения наблюдаемого распределения от предполагаемого по тесту Колмогорова – Смирнова. Здесь p -value функционально зависит от критерия согласия Колмогорова. Мера p -value должна превышать или быть равной мере критической области уровня значимости $\alpha=0.05$. В результате, как и для категорий-счетчиков, имеем дело с менее популярными типами распределений или гипотеза

закон плотности не принимается вообще. Итоги расчетов обозначены в таблице 5.

Для придания свойств «нормальности» предпримем попытку агрегирования диагнозов по периодам наблюдения с осреднением относительных признаков «Заболеваемость» и «Распространенность». Результаты размещены в таблице 6.

Выбираем объект прогнозирования – J33.0. Экспериментально было определено, что диагноз J33.0 (рисунок 1) имеет минимальное значение всплесков вероятности за границей наблюдаемых значений. Сделаем проверку обобщенного по среднему J33.0 на нормальное (или близко к нормальному) распределение. Другими словами, проведем оценку распределения среднего

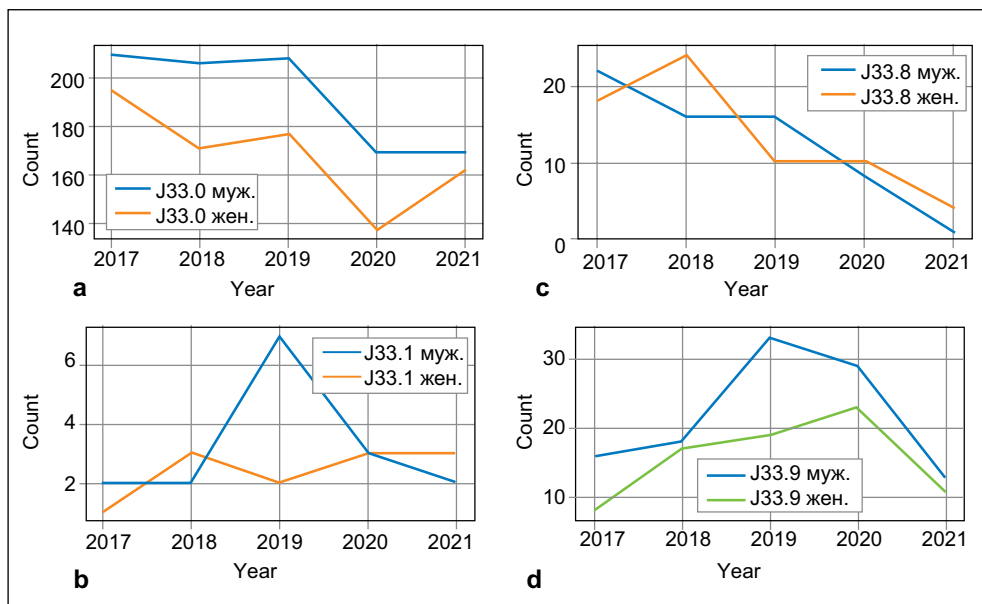


Рисунок 2. Линейные графики парного сравнения количества заболеваний мужчин и женщин по годам, $\| \cdot \|$ – относительное расстояние между парами нормированных линий: а – диагноз J33.0, $\| \cdot \| = 0.00036$; б – диагноз J33.1, $\| \cdot \| = 0.1118$; в – диагноз J33.8, $\| \cdot \| = 0.0104$; д – диагноз J33.9, $\| \cdot \| = 0.0090$.

Figure 2. Line graphs of pairwise comparison of the number of diseases in men and women by years, $\| \cdot \|$ – relative distance between pairs of normalized lines: а – diagnosis J33.0, $\| \cdot \| = 0.00036$; б – diagnosis J33.1, $\| \cdot \| = 0.1118$; в – diagnosis J33.8, $\| \cdot \| = 0.0104$; д – diagnosis J33.9, $\| \cdot \| = 0.0090$.

J33.0, полученного при агрегировании вещественных относительных признаков (таблица 6, значения выделены фоном). Получены положительные результаты проверки по критерию Пирсона (χ^2 -квадрат, обозначено Statistics) на соответствие эмпирического распределения нормальному, при $\alpha=0.05$, за период 2017–2021 гг.:

Заболеваемость: Statistics=2.625, p -value=0.269;

Распространенность: Statistics=1.736, p -value=0.420,

где по условию p -value $\geq \alpha$, гипотезы нормальности обоих распределений не отклоняются.

Остается проверить гипотезу сравнения выборочных средних зависимых выборок для J33.0 по годам по модифицированному критерию Стьюдента (парный студентский Т-тест). Конкретно проверяем гипотезу H_0 по парному Т-тесту с критерием T_d , что выборки J33.0 по годам из каждой совокупности «Заболеваемость» и «Распространенность» зависимы, то есть распределения из параметров тождественны. Если p -value наблюдаемого критерия T_d больше или равно уровню значимости α , то гипотеза схожести параметров распределения зависимых выборок не отвергается. Зависимости соседних периодов должны обеспечить значимость параметров регрессии и достоверность прогноза. Результаты проверок приведены в таблице 7.

После положительных проверок исходных данных прогноза агрегируемые в среднем по годам диагнозы заболеваемости и распространенности составят временной ряд (таблица 6). Для аппроксимации статической зависимости времени и количества требуется выбор и оценивание параметров модели регрессии по каждому из диагнозов на четырех временных отрезках [7–13]. Для построения прогноза на заданное число шагов требуется динамическая модель фазового движения по траектории прогноза. Но нехватка физических характеристик процесса приводит к неопределению типа уравнения движения. Тогда источник наблюдаемого движения принимаем за «черный ящик», формирующий временной ряд путем генерации последовательно во времени случайных величин. В этой ситуации воспользуемся

Диагноз	p -value вероятность не отклонения гипотезы распределения, параметры распределения		
	Заболели	Заболеваемость	Распространенность
J33.0	Обратное Гаусса (Вальда) $p=0.815$ (11.66, 87.68)	Обобщенное экстремальных значений (genextreme) $p=0.75$ (-0.4, 4.07, 4.96)	Вейбулла, непрерывное, ограниченное снизу (weibull_min) $p=0.956$ (3.38, -26.45, 80.31)
J33.1	Нормальное $p=0.017$ (1.12, 2.14) Отвергаем H_0	Логистическое $p=0.000$ (-, -) Отвергаем H_0	Логистическое $p=0.015$ (1.49, 1.79) Отвергаем H_0
J33.8	Косинусоидальное $p=0.008$ (2.16, 2.09) Отвергаем H_0	Логистическое $p=0.000$ (-, -) Отвергаем H_0	Нормальное $p=0.009$ (5.92, 12.5) Отвергаем H_0
J33.9	Альфа $p=0.14$ (3.78, -0.57, 0.96)	Логистическое $p=0.003$ (0.60, 8.89) Отвергаем H_0	Альфа $p=0.139$ (2.37, -1.33, 2.17)

Таблица 5. Вероятностная оценка аппроксимации распределений по данным значения меры p -value теста Колмогорова – Смирнова

Table 5. Probabilistic estimation of approximation of distributions based on the data of the value of the p -value measure of the Kolmogorov–Smirnov test

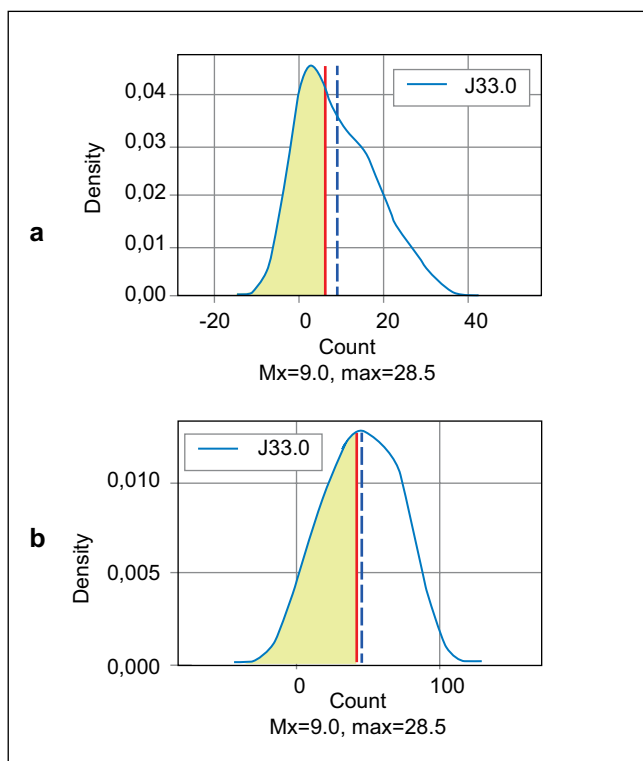


Рисунок 3. Оценка плотности распределений J33.0 по районам за период 2017–2021 гг. (визуальная оценка для знака аргумента > 0); вертикальная сплошная линия – медиана распределения; вертикальная пунктирная линия – оценка среднего: Mx – среднее, max – максимальное учитываемое количество при аппроксимации плотности: а – заболеваемость; б – распространенность.

Figure 3. Estimation of distribution density for J33.0 by districts for the period 2017–2021 (visual evaluation for argument sign > 0); the vertical solid line is the distribution median; vertical dotted line – average estimate: Mx – average, max – the maximum number taken into account when approximating the density: a – incidence; b – prevalence.

техникой машинного обучения при аппроксимации формулы движения [14–16]. Для формирования достаточной по объему тестовой выборки ($\approx 20\%$ от обучающей) временной ряд J33.0 (таблица 6) был интерполирован. Далее использовалась модель машинного обучения с автоматическим обучением. Программный код построен с использованием библиотеки машинного обучения PyCaret (Python). Для достижения оптимальной точности прогноза применялась модель на обучающих данных Random Forest Regressor. Выбираем шаги прогноза в интервале $I_p \in [\frac{1}{6}; \frac{1}{4}]$ от периода года.

Год	Заболеваемость				Распространенность			
	J33.0	J33.1	J33.8	J33.9	J33.0	J33.1	J33.8	J33.9
2017	14,93	0,00	3,53	0,51	60,42	5,47	19,14	8,16
2018	10,63	0,28	0,00	2,21	46,62	4,74	20,15	15,12
2019	8,71	0,23	0,95	1,28	49,16	4,83	17,53	19,63
2020	6,90	0,28	4,28	2,70	40,73	3,61	12,76	21,37
2021	6,79	0,41	0,54	0,67	47,95	5,52	2,81	7,56

Таблица 6. Временной ряд подготовки прогноза – агрегированные по среднему относительные показатели диагноза; выделенные столбцы – кандидаты на прогноз

Table 6. Forecast preparation time series – aggregated mean relative diagnosis data; selected columns – candidates for the forecast

Выборки (пара)	Заболеваемость	Распространенность	H_0
(2017; 2018)	Statistics $T_d = 1.075, p = 0.294$	Statistics $T_d = 1.810, p = 0.083$	Не отклонена
(2018; 2019)	Statistics $T_d = 0.606, p = 0.550$	Statistics $T_d = -0.472, p = 0.642$	Не отклонена
(2019; 2020)	Statistics $T_d = 0.818, p = 0.422$	Statistics $T_d = 1.329, p = 0.197$	Не отклонена
(2020; 2021)	Statistics $T_d = 0.208, p = 0.837$	Statistics $T_d = -0.384, p = 0.704$	Не отклонена

Таблица 7. Проверка H_0 : распределения параметров равны для зависимых парных выборок (J33.0)

Table 7. Checking the hypothesis H_0 : parameter distributions are equal for dependent paired samples (J33.0)

Временные ряды, решение регрессии и прогноза графически отображены на рисунках 4, 5.

Поведение детерминированной модели регрессии в обоих случаях прогнозирования также интерпретируется как вероятностный вывод на уровне гипотез (без факта утверждения). Для распространенности по районам не отвергаем гипотезу незначительного положительного дрейфа заболевания (рисунк 4). Для первичной заболеваемости не отвергаем гипотезу устойчивого тренда количественного снижения показателей (рисунк 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вероятностные отклонения категориальных и счетных статистик общего периода наблюдений по районам формируют аномальные выбросы. Выбросы смещают оценки кроссированных данных. Формируются распределения, у которых оценки средних находятся в районе процентиля 0.75% реализованной меры вероятности. Следовательно, в большинстве случаев попытки принятия гипотезы распределения окажутся неуспешными. Вопросы регрессии и прогноза будут неразрешимы. Актуальными для эксперта остаются численные таблицы и диаграммы. В качестве исключения из общего следует обратить внимание на диагноз J33.0, проявляющий себя, согласно предварительно проведенным оценкам, как самый адекватный процесс для использования вероятностных выводов и проверки гипотез при его исследовании (рисунк 1).

Тесты подтвердили характер распределений по типу данных «Категория-счетчик» как отличный от популярных распределений в медицинской статистике. Ни одно распределение диагнозов по годам не обладает характеристикой монотонности и однородностью соотношения пиковых значений. Это предварительно говорит о слабых

корреляциях между процессами как по категориям, так и по счетным данным. Большая часть распределений не идентифицируются как популярные функции плотности, а определяются как общие α или β распределения

физических процессов, например, по типу медленно дрейфующего броуновского движения (таблица 5). Здесь положительным является возможность отследить изменение медианы в выборках и принять ее как оценку ситуации прогресса (регресса) первичных заболеваний за период. Тем не менее распределения с дрейфом характеристик, включая дисперсионные, не гарантируют адекватности регрессионных моделей и прогноза на их основании. В этом случае следует сконцентрироваться на получении для эксперта табличных данных, графических аппроксимаций и дискретных вероятностей.

Разделение заболевших в районах за период 2017–2021 гг. по полу кардинальных изменений в свойства распределений не вносит. Известно, что сумма похожих выборок сохраняет свойства распределения в целом. Действительно, корреляционные зависимости диагнозов при разделении числа диагностированных по полу значимых линейных зависимостей подсчета заболевших не обнаруживают (пункт 7 таблицы 2). В описательной статистике (пункт 8 таблицы 2) отслеживаются соотношения средних групп и пониженных вероятностей их наблюдения в районе квантиля 0,75, тем самым не меняя свойств по отношению к ранее сделанным выборкам. В результате можно сделать заключение, что комбинация категорий районов, диагнозов и счетного количества заболевших результата в получении особо характерных статистик не приносят.

Ситуация меняется, если категории и счетчики связать с количественными данными, зависящими от некоторой хронологии. Тогда в выборках начинают проявляться характерные статистические свойства. Например, зависимости между группами, разделенные по полу (таблица 4, рисунок 2). В мужской и женской группе различен состав коррелирующих пар диагнозов заболеваний по годам (таблица 4). Особой экспертной оценки требует факт разнополярной значимой корреляции мужской и женской группами (рисунки 2b, 2c). Линейная зависимость по диагнозам в подгруппах изображена на рисунке 2. Сильная линейная зависимость у J33.0 (рисунок 2a); отрицательная зависимость J33.1 и J33.8 (рисунки 2c, 2b); J33.9 – смешанная зависимость, которая положительна только на участке 2020–2021 гг.

Учет периодов измерения и количественных признаков отображает некоторые характерные зависимости (таблица 5), но попытки определить требуемые для прогноза распределения закончились неотрицанием гипотез неподходящих типов распределений или неопределением каких-либо законов вообще (таблица 5, диагнозы J33.1, J33.8, J33.9). Фактически следует отказаться от мало практикуемых для проводимых исследований формул распределений. Они более пригодны для

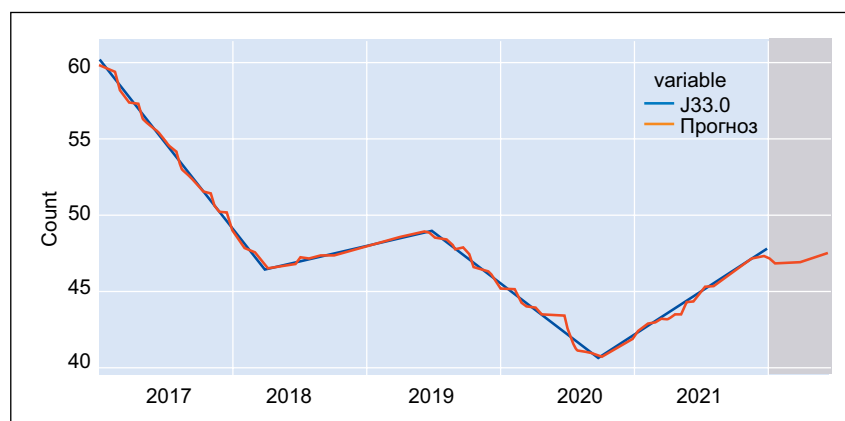


Рисунок 4. Регрессия и прогноз распространенности заболевания, диагноз J33.0.
Figure 4. Regression and prediction of disease prevalence, diagnosis J33.0.

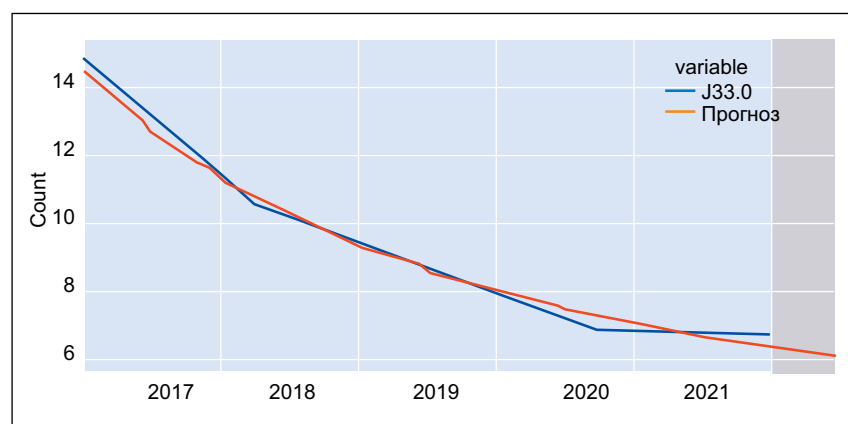


Рисунок 5. Регрессия и прогноз первичной распространенности заболевания, диагноз J33.0.

Figure 5. Regression and prognosis of the primary prevalence of the disease, diagnosis J33.0.

физических моделей. Оценки параметров этих функций не популярны в статистике практических подсчетов. Интерпретация этих функций сложна, кроме того, эти распределения чувствительны к объему выборки. Тогда на основании вероятностей неотклонения (**таблица 5**) для анализа на данном этапе следует применять только эмпирические расчеты дискретных функций вероятности при неизвестном законе плотности.

Все сказанное выше следует понимать как сложную ситуацию, возникшую в ходе анализа данных. При использовании только оригинальных показателей фактически отсутствует возможность принятия гипотез и вероятностных выводов, типичных для медицинской статистики. Ситуацию можно исправить применением компьютерных технологий группировки и агрегирования исходных данных. Современные программные средства позволяют для каждого подобного случая аппроксимировать плотность или построить ломаную вероятности дискретного распределения. Этого достаточно для выдвижения гипотез о средних и дисперсиях рассматриваемых процессов. В итоге акцент интерпретации данных переносится на таблично-графические показатели и опыт эксперта.

Тенденции корреляционной связи наблюдаются при разделении группы по полу и установке хронологии получения данных (**рисунок 2, таблица 4**). Временные ряды для непараметрической регрессии можно формировать только при наличии относительных данных, формирующих оценки среднего за период по районам (**таблица 6**). И только при неотвержении гипотезы схожести распределений (**таблица 7**) становится возможным достижение поставленной цели – сделать переход к машинной модели обучения для получения прогнозируемых траекторий.

■ ВЫВОДЫ

Обобщенные распределения всех диагнозов заболевших по районам не имеют устойчивого или прогрессирующего характера. Это внешне напоминает экстремально-пиковые распределения с закономерностью последующего быстрого экспоненциального распада вероятности. В этом случае информативность категорий для эксперта будут обеспечивать в основном табличные данные. Вывод о каких-либо зависимостях внутри перечня диагнозов будет затруднен ввиду

малого набора типов диагнозов, равного четырем. Можно сделать вывод, что визуализация категорий в данном случае отражает характерное состояние отдельных элементов (**рисунок 1b**), но предварительно не выявляет зависимости для более детальных исследований. Требуется анализ численных данных.

Размещение категорий, счетчиков и количества во временной ряд делает модель генерации случайных величин (счета заболеваний) более адекватной по статистическим свойствам. Определяются корреляционные зависимости разделенных по полу подгрупп (**таблица 4**). При этом диагнозы могут иметь противоположные знаки зависимостей.

Нормирование векторов временных линий (**рисунок 2**) позволяет определить условную разницу заболеваемости по диагнозам мужчин и женщин за весь период. Но тесты не определили необходимых для прогноза распределений (**таблица 5**). Как и в предыдущем случае, проверки выявляют зависимости, подобные обратному гауссиану, описывающему распределение времени броуновского движения с положительным дрейфом. Наличие дрейфа по отношению к диагнозу можно характеризовать положительной медианой. Если дрейфа нет, то медиана равна нулю. На этом этапе значимыми для эксперта по-прежнему остаются табличные данные и дискретные оценки элементов вероятности с неизвестным законом распределения.

На примере сведений о полипозном риносинусите мы сталкиваемся со сложной в плане анализа ситуацией распределения редких событий. Ситуация осложняется тем, что попытка не опровергнуть наблюдаемую реализацию событий с малой вероятностью приводит к неудаче – гипотеза распределения Пуассона не подтверждена (**таблица 3**). Для экспертной оценки актуальными остаются только табличные данные и графический вывод современных программных средств отображения параметров статистик. При этих условиях классическая регрессия не применима для групп (**рисунок 2, таблица 4**). Агрегирование данных счетного порядка приводит их к суммированию, то есть не изменяет распределение, отличное от нормального. Этим не обеспечивается предположение о постоянстве дисперсий с возможностью решения моделей линейной или множественной регрессии.

Решение проблемы обеспечивает наличие относительных данных вещественных признаков. Соответственно со стороны решения проблем обеспечения прогноза предварительно нелинейную регрессию можно получить по временному ряду, только если присутствуют относительные количественные признаки. Их осреднение при агрегировании и кроссировании нормализуют оценки за период. После прохождения парного студенческого Т-теста можно приступать к выбору модели машинного обучения для целей прогноза.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. You J, Tulpan D, Malpass MC, et al. Using machine learning regression models to predict the pellet quality of pelleted feeds. *Animal Feed Science and Technology*. 2022;293:115443. doi: 10.1016/j.anifeeds.2022.115443
2. Hu Y, Xia X, Fang J, et al. A Multivariate Regression Load Forecasting Algorithm Based on Variable Accuracy Feedback. *Energy Procedia*. 2018;152:1152-1157. doi: 10.1016/j.egypro.2018.09.147
3. Kumari Kh, Yadav S. Linear regression analysis study. *Curriculum in cardiology – statistics*. 2018;4(1):33-36. doi: 10.4103/jpcs.jpcs_8_18
4. Almalik O. Combining dependent p-values resulting from multiple effect size homogeneity tests in meta-analysis for binary outcomes. *Journal of Medical Statistics and Informatics*. 2021;1. doi: 10.7243/2053-7662-10-1
5. Hart J. Comparison of p-value results between one versus two sample t testing: A case study. *Journal of Medical Statistics and Informatics*. 2021;10. doi: 10.7243/2053-7662-9-1
6. Iftikhar S. Modification in inter-rater agreement statistics-a new approach. *Journal of Medical Statistics and Informatics*. 2020;8(1):2. doi: 10.7243/2053-7662-8-2
7. Basu A. Does a country's scientific 'productivity' depend critically on the number of country journals indexed? *Scientometrics*. 2010;3. doi: 10.1007/s11192-010-0186-8
8. Almalki A. Regression Analysis for COVID-19 Infections and Deaths Based on Food Access and Health Issues. *Healthcare*. 2022;10(2):324. doi: 10.3390/healthcare10020324
9. Silhavy R, Silhavy P, Prokopova Z. Analysis and selection of a regression model for the Use Case Points method using a stepwise approach. *Journal of Systems and Software*. 2017;125:1-14. doi: 10.1016/j.jss.2016.11.029
10. Trubiani C, Ghabi A, Egyed A. Exploiting traceability uncertainty between software architectural models and extra-functional results. *Journal of Systems and Software*. 2017;125:15-34. doi: 10.1016/j.jss.2016.11.032
11. García-Floriano A, López-Martín C, Yáñez-Márquez C, et al. Support vector regression for predicting software enhancement effort. *Information and Software Technology*. 2018;97:99-109. doi: 10.1016/j.infsof.2018.01.003
12. Bach P, Wallisch Ch, Klein N, et al. Systematic review of education and practical guidance on regression modeling for medical researchers who lack a strong statistical background: Study protocol. *National Library of Medicine*, 2020;21;15(12). doi: 10.1371/journal.pone.0241427
13. Rambotti S, Breiger RL. Extreme and Inconsistent: A Case-Oriented Regression Analysis of Health, Inequality, and Poverty. *Sage*. 2020;18. doi: 10.1177/2378023120906064
14. Crabtree BF, Ray SC, Schmidt PM, et al. The individual over time: Time series applications in health care research. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1990;43(3):241-260. doi: 10.1016/0895-4356(90)90005-A
15. Festag S, Denzler J, Spreckelsen C. Generative adversarial networks for biomedical time series forecasting and imputation. *Journal of Biomedical Informatics*. 2022;129:104058. doi: 10.1016/j.jbi.2022.104058
16. Morid MA, Sheng Ol, et al. Time Series Prediction Using Deep Learning Methods in Healthcare. *Transactions on Management Information Systems*. 2023;14(1):1-29. doi: 10.1145/3531326

УДК 616.65-006.6-052-07-047.26
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-198-204



Активное наблюдение больных при раке предстательной железы низкого и промежуточного риска

© Р.Д. Андреева¹, Р.С. Низамова¹, М.О. Воздвиженский^{1, 2}, О.В. Журкина¹, Р.М. Исаргапов²

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

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

Аннотация

Цель – проанализировать выживаемость на территории Самарской области больных локализованным раком предстательной железы низкой и промежуточной групп риска прогрессии при различных видах лечения и активного наблюдения.

Материал и методы. В исследование вошли 1474 пациента с впервые установленным локализованным раком предстательной железы на территории Самарской области за период 2010–2016 гг.

Результаты. В Самарской области наиболее эффективным методом лечения оказалась радикальная простатэктомия. При этом для мужчин старше 75 лет активное наблюдение оказалось сопоставимо с другими методами лечения.

Выводы. Использование активного наблюдения позволяет улучшить тактику ведения больных РПЖ за счет уменьшения чрезмерного лечения клинически незначимых форм рака, снижения расходов на лечение и количества побочных эффектов радикального лечения. При этом возможность радикального лечения пациента при прогрессировании злокачественного новообразования сохраняется.

Ключевые слова: активное наблюдение, рак предстательной железы, риск прогрессии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Андреева Р.Д., Низамова Р.С., Воздвиженский М.О., Журкина О.В., Исаргапов Р.М.
Активное наблюдение больных при раке предстательной железы низкого и

промежуточного риска. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):198-204.
doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-198-204

Сведения об авторах

Андреева Р.Д. – ассистент кафедры урологии.

ORCID: 0000-0001-5385-7049 E-mail: r.d.andreeva@samsmu.ru

Низамова Р.С. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой урологии.

ORCID: 0000-0003-4452-8547 E-mail: r.s.nizamova@samsmu.ru

Воздвиженский М.О. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры онкологии; заместитель главного врача по медицинской части.

ORCID: 0000-0001-5851-0968 E-mail: VozdvizhenskiyMO@samaraoonko.ru

Журкина О.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры урологии.

ORCID: 0000-0002-6440-793X E-mail: o.v.zhurkina@samsmu.ru

Исаргапов Р.М. – врач-уролог. E-mail: Ruslan.isargapov@yandex.ru

Автор для переписки

Низамова Румия Сахабовна

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

E-mail: r.s.nizamova@samsmu.ru

РПЖ – рак предстательной железы; АН – активное наблюдение; ЛТ – лучевая терапия; ГТ – гормонотерапия; ТУР HIFU – терапия высокочастотным ультразвуком; ПСА – простатспецифический антиген; РПЭ – радикальная простатэктомия.

Исследование одобрено комитетом биомедицинской этики при СамГМУ (протокол заседания этического комитета №196 от 31.10.2018 г.)

Рукопись получена: 03.04.2023

Рецензия получена: 18.05.2023

Решение о публикации принято: 23.05.2023

Active surveillance of patients with low and intermediate risk prostate cancer

© Ramilya D. Andreeva¹, Rumiya S. Nizamova¹, Mikhail O. Vozdvizhensky^{1, 2}, Olga V. Zhurkina¹, Ruslan M. Isargapov²

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Oncology Dispensary (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to analyze the survival of patients with localized low and intermediate risk prostate cancer receiving various types of treatment and active surveillance in the Samara region.

Material and methods. The study included 1474 patients with newly diagnosed localized prostate cancer in the Samara region for the period 2010-2016.

Results. In the Samara region, the radical prostatectomy proved to be the most effective treatment method. At the same time, the active surveillance was comparable to other treatment methods in men older than 75 years.

Conclusion. The active surveillance can improve the managing of prostate cancer patients by reducing overtreatment of its clinically insignificant forms, reducing treatment costs and reducing the number of side effects of radical treatment. At the same time, the possibility of radical treatment remains in case of malignant neoplasm progression.

Keywords: active surveillance, prostate cancer, risk of progression.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Andreeva RD, Nizamova RS, Vozdvizhenskii MO, Zhurkina OV, Isargapov RM.

Active surveillance of patients with low and intermediate risk prostate cancer.

Science and Innovations in Medicine. 2023;8(3):198-204.

doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-198-204

The study was approved by the Biomedical Ethics Committee at the Samara State Medical University (Minutes of the meeting of the Ethics Committee No. 196 dated 31.10.2018).

Information about authors

Ramila D. Andreeva – assistant of the Department of Urology.

ORCID: 0000-0001-5385-7049 E-mail: r.d.andreeva@samsmu.ru

Rumiya S. Nizamova – PhD, Professor, Head of the Department of Urology.

ORCID: 0000-0003-4452-8547

E-mail: r.s.nizamova@samsmu.ru

Mikhail O. Vozdvizhenskii – PhD, Professor, Department of Oncology;

Deputy Chief physician for medical work. ORCID: 0000-0001-5851-0968

E-mail: VozdvizhenskiiMO@samaraonko.ru

Olga V. Zhurkina – PhD, Associate professor of the Department of Urology.

ORCID: 0000-0002-6440-793X E-mail: o.v.zhurkina@samsmu.ru

Ruslan M. Isargapov – urologist. E-mail: Ruslan.isargapov@yandex.ru

Corresponding Author

Rumiya S. Nizamova

Address: Samara State Medical University,

89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: r.s.nizamova@samsmu.ru

Received: 03.04.2023

Revision Received: 18.05.2023

Accepted: 23.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование, широко распространенное среди мужчин во всем мире [1]. Данное заболевание занимает второе место по распространенности среди других злокачественных опухолей и является пятой по частоте причиной смерти мужчин среди всех нозологических форм злокачественных новообразований. Согласно исследованиям Globocan, в 2018 году обнаружено 1 276 106 впервые диагностированных случаев рака простаты. При этом зафиксировано 358 989 смертей, что составило 3,8% от всех смертей мужчин от злокачественных опухолей.

Активное внедрение в качестве скрининга РПЖ простатспецифического антигена (ПСА, PSA) повысило выявляемость злокачественного новообразования простаты на ранних этапах развития [2].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) – один из основных методов лечения пациентов, страдающих локализованным РПЖ. РПЭ дает высокие результаты безрецидивной и раковоспецифической выживаемости [3, 4] и при этом имеет перспективы для использования у больных с местнораспространенным раком простаты. Несмотря на это, проведение РПЭ оценивается неоднозначно, поскольку этот метод связан с некоторыми осложнениями и побочными явлениями, а также с техническими сложностями проведения операции [5]. По данным исследования, в котором оценивалось влияние лечения рака простаты на качество жизни больных, проведение РПЭ и лучевой терапии пациенты связывают с худшим общим самочувствием и более выраженными проблемами с сексуальной функцией [6].

Совокупность данных факторов предопределила необходимость пересмотра подходов к лечению пациентов с клинически незначимым раком и появлению такого вида лечения локализованного РПЖ, как активное наблюдение (АН) [7, 8].

ЦЕЛЬ

Проанализировать выживаемость на территории Самарской области больных локализованным РПЖ низкой и промежуточной групп риска прогрессии при различных видах лечения и АН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 1474 пациента с впервые установленным локализованным РПЖ на территории Самарской области за период 2010–2016 гг. В зависимости от выбранного метода лечения пациенты были поделены на пять групп. Первая группа – больные локализованным РПЖ (n = 236), в отношении которых не проводилось

онкоспецифическое лечение. Вторая группа – больные локализованным РПЖ (n = 617), которым была назначена РПЭ с расширенной лимфаденэктомией позадилобным доступом либо лапароскопическая РПЭ по стандартной методике. Третья группа – больные локализованным РПЖ (n = 443), которым проводилась лучевая терапия (ЛТ). Четвертая группа – больные с диагностированным локализованным РПЖ (n = 74), которые получали гормональную терапию в комбинации с лучевой терапией (ЛТ+ГТ). Пятая группа – пациенты, которым проводилась терапия высокочастотным ультразвуком (ТУР HIFU) (n = 104).

В зависимости от риска прогрессии злокачественного новообразования простаты были выделены следующие группы: низкого риска – опухоли стадии cT1-2a, ПСА <10 нг/мл, индекс Глисона <7 (группа ISUP 1); промежуточного риска – опухоли стадии cT2b, ПСА 10–20 нг/мл, индекс Глисона =7 (группа ISUP 2/3).

Формирование массива данных и его последующая статистическая обработка выполнялись с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и специализированного программного обеспечения SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия №5725-A54).

Для оценки времени до наступления неблагоприятного исхода (смерти от рака или смерти от любой другой причины), а также для сопоставления факторов, влияющих на смертность, строили кривые дожития Каплана – Мейера. Конечным состоянием при расчете общей выживаемости была смерть больного вне зависимости от причины. При расчете канцерспецифической выживаемости конечной точкой послужило возникновение смерти пациента от прогрессии РПЖ.

Для оценки силы влияния различных факторов на исход заболевания строили модель пропорциональных рисков Кокса, учитывая такие признаки, как возраст исследуемого, группа риска прогрессии локализованного РПЖ и вид применяемого лечения. По результатам моделирования в работе приведены экспоненциальные коэффициенты регрессии, трактуемые как отношения рисков и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Для сравнения статистических показателей в группах исследования применялся логранговый критерий. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки относительного риска прогрессирования локализованного РПЖ у пациентов, находящихся под АН, в сравнении с другими видами лечения был проведен регрессионный анализ Кокса. Так как под АН не находились

Предиктор	Градация предиктора	n	ОР (95% ДИ)	p
Группы риска	РПЖ низкого риска, референс	678	1	—
	РПЖ промежуточного риска	796	1,51 (1,00–2,29)	0,051
Вид лечения	Активное наблюдение, референс	236	1	—
	РПЭ	617	0,19 (0,08–0,43)	<0,001
	Лучевая терапия	443	0,91 (0,48–1,72)	0,780
	Гормонотерапия	74	2,11 (1,02–4,34)	0,044
	ТУР HIFU	104	0,81 (0,33–1,99)	0,644
Возраст	55–64 года	411	0,63 (0,33–1,20)	0,160
	65–74 года, референс	676	1	—
	75–84 года	369	0,78 (0,51–1,20)	0,263
	85 лет и старше	18	0,76 (0,18–3,16)	0,705

Таблица 1. Сравнительная характеристика АН и других методов лечения локализованного РПЖ, влияющих на канцерспецифическую выживаемость больных с учетом группы риска и возраста (по данным регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса)

Table 1. Comparative characteristics of active surveillance and other treatment methods for localized prostate cancer that affect cancer-specific survival of patients, taking into account the risk group and age (according to Cox analysis)

пациенты в возрасте 15–54 лет и мужчины с высоким риском прогрессирования РПЖ, для получения более точных результатов регрессионного анализа они были исключены из исследования (таблица 1).

Из таблицы следует, что наиболее эффективным методом лечения независимо от группы риска прогрессии и возрастной группы является РПЭ, что подтверждается высокой степенью достоверности результатов. При сравнении АН относительно ЛТ статистически значимых отличий в риске развития прогрессии РПЖ не выявлено, то есть исследуемые методы лечения в данной когорте пациентов оказались сопоставимы, так же, как и с терапией высокочастотным ультразвуком. По данным регрессионного анализа, гормонотерапия продемонстрировала менее эффективные результаты в риске развития прогрессии РПЖ, риск относительно активного наблюдения повышался в 2 раза (ОР=2,11 (1,02–4,34); $p=0,044$).

Во время дальнейшего анализа диагностический поиск был еще более сужен: оставили пациентов низкого и промежуточного риска в возрасте 75 лет и старше и сравнили частоту смертей в группах активного наблюдения и РПЭ с помощью метода Фишера. Несмотря на то что в группе РПЭ смертей от РПЖ не было совсем, критерий достоверности $p=0,597$, то есть достоверность отличий между активным наблюдением и РПЭ отсутствует.

Локализованный РПЖ низкого риска прогрессирования был диагностирован у 678 пациентов, вошедших в исследование, что составило 45,9%.

На рисунке 1 представлены показатели 10-летней общей выживаемости при локализованном раке предстательной железы низкого риска прогрессирования, которые оказались равны 55,6%, 86,1%, 74,1%, 85,7% и 63,2% соответственно. Наибольшие значения функции Каплана

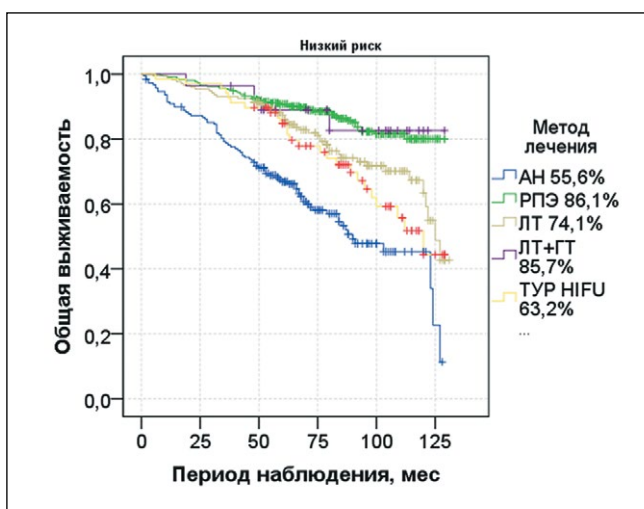


Рисунок 1. 10-летняя общая выживаемость больных локализованным РПЖ низкого риска прогрессирования, рассчитанная по Каплану – Мейеру.

Figure 1. 10-year overall survival of patients with localized low risk prostate cancer, calculated according to Kaplan-Meier.

– Мейера наблюдались в группе радикального хирургического лечения РПЭ, при этом данный показатель был высоким при сравнении с другими видами лечения с высокой степенью достоверности ($p<0,001$), кроме гормонотерапевтической терапии ($p=0,988$). Наименьшие показатели общей выживаемости демонстрировались в группе активного наблюдения – 55,6%, что также подтверждают значения логрангового теста. Отсутствовали достоверные различия при сравнении гормонотерапевтического лечения с ЛТ, РПЭ и ТУР HIFU ($p=0,222$, $p=0,988$, $p=0,072$).

При анализе канцерспецифической выживаемости (рисунк 2) больных локализованным РПЖ низкого риска исследуемые показатели составили 94,2%, 98,9%, 93,1%, 89,3% и 94,1% соответственно. Радикальное хирургическое лечение оказалось статистически значимо эффективнее других видов лечения ($p_{АН}<0,001$, $p_{ЛТ}<0,001$, $p_{ЛТ+ГТ}=0,001$, $p_{HIFU}=0,007$). При сравнении значений канцерспецифической выживаемости в группе пациентов,

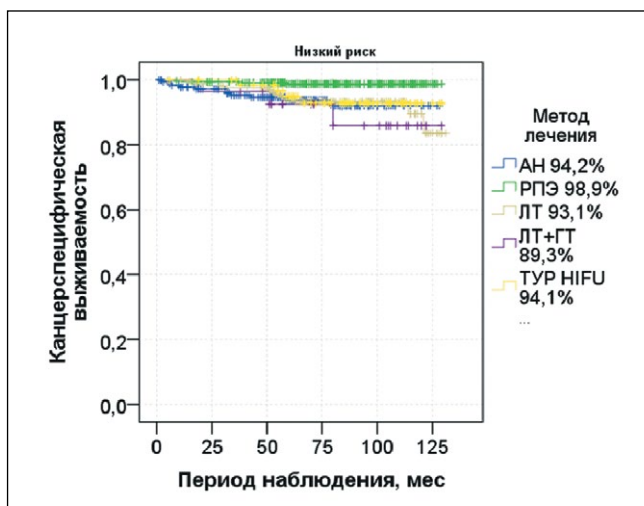


Рисунок 2. 10-летняя канцерспецифическая выживаемость больных локализованным РПЖ низкого риска прогрессирования, рассчитанная по Каплану – Мейеру.

Figure 2. 10-year cancer-specific survival of patients with localized low risk prostate cancer, calculated according to Kaplan-Meier.

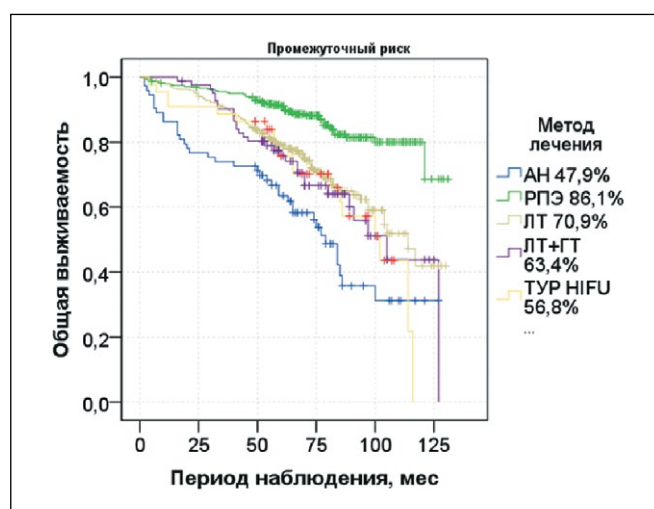


Рисунок 3. 10-летняя общая выживаемость больных локализованным РПЖ промежуточного риска прогрессирования, рассчитанная по Каплану – Мейеру.

Figure 3. 10-year overall survival of patients with localized intermediate risk prostate cancer, calculated according to Kaplan-Meier.

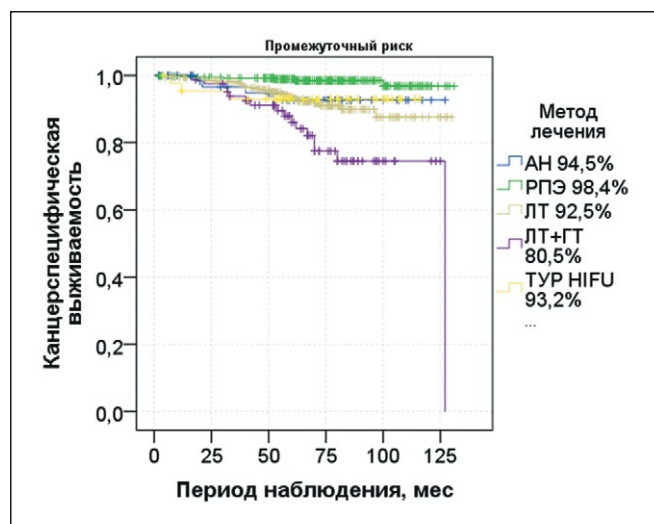


Рисунок 4. 10-летняя канцерспецифическая выживаемость больных локализованным РПЖ промежуточного риска прогрессирования, рассчитанная по Каплану – Мейеру.

Figure 4. 10-year cancer-specific survival of patients with localized intermediate risk prostate cancer, calculated according to Kaplan-Meier.

находящихся под АН, с больными, которым проводились ЛТ и ТУР HIFU, достоверных отличий выявлено не было. Гормонотерапевтическая терапия оказалась наименее эффективным методом лечения данной группы пациентов, что также подтверждают значения логрангового теста.

Локализованный РПЖ промежуточного риска в общей когорте был верифицирован у 796 пациентов, что составило 54,1%.

Рисунок 3 иллюстрирует показатели 10-летней общей выживаемости у больных локализованным раком предстательной железы промежуточного риска, которые составили 47,9%, 86,1%, 70,9%, 63,4% и 56,8% соответственно. Сравнение полученных значений выявило, что наибольшими они были в группе РПЭ и отличались от других методов лечения с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$ при сравнении с АН, ЛТ, ЛТ+ГТ).

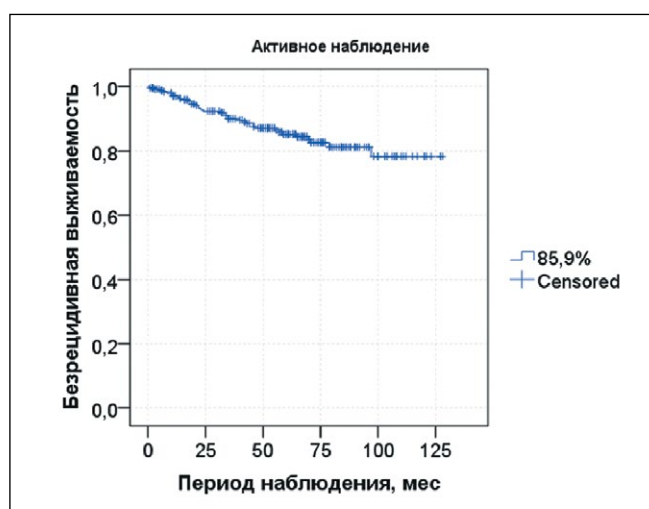


Рисунок 5. 10-летняя безрецидивная выживаемость больных локализованным РПЖ промежуточного риска прогрессирования, рассчитанная по Каплану – Мейеру.

Figure 5. 10-year recurrence-free survival of patients with localized intermediate risk prostate cancer, calculated according to Kaplan-Meier.

Результаты вычислений 10-летней канцерспецифической выживаемости у больных локализованным РПЖ промежуточного риска показаны на **рисунке 4**.

Можно отметить, что исследуемый показатель в группе пациентов, которым проводилась РПЭ, был статистически значимо выше, чем в группе АН, ЛТ, ЛТ+ГТ, ТУР HIFU ($p_{АН}=0,013$, $p_{ЛТ} < 0,001$, $p_{ЛТ+ГТ} < 0,001$, $p_{HIFU}=0,023$). При сравнении АН, ЛТ и ТУР HIFU достоверных отличий выявлено не было. Наименьшая канцерспецифическая выживаемость получена в группе гормонотерапевтической – 80,5%, при проведении логрангового теста показатели выживаемости были достоверно хуже остальных методов лечения.

В группу АН вошли 236 пациентов, при этом группу низкого риска прогрессирования составили 164 мужчины, промежуточного риска 72 мужчины.

На **рисунках 5–7** представлено графическое выражение функции Каплана – Мейера у больных локализованным РПЖ в группе АН. 10-летняя безрецидивная и общая выживаемость мужчин в исследуемой группе составила 85,9% и 53,4% соответственно.

Из **рисунка 7** видно, что практически половину срока наблюдения мужчины, находящиеся под АН в группах низкого и промежуточного риска, имели схожие значения безрецидивной выживаемости, но к концу срока кривые Каплана – Мейера все-таки расходятся. Тем не менее при сравнении при помощи логрангового теста достоверных отличий между группами низкого и промежуточного риска получено не было ($p = 0,358$).

АН демонстрирует высокие результаты безрецидивной выживаемости, сопоставимые с другими методами лечения. Также не выявлено достоверных отличий при сравнении выживаемости при АН в зависимости от группы риска прогрессии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

АН – это стратегия, которая подразумевает регулярный мониторинг за возможным прогрессированием у пациентов

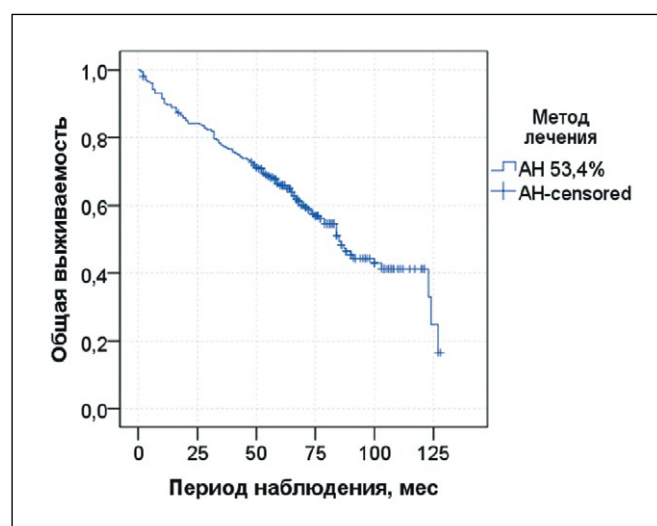


Рисунок 6. 10-летняя общая выживаемость больных локализованным РПЖ промежуточного риска прогрессирования, рассчитанная по Каплану – Мейеру.

Figure 6. 10-year overall survival of patients with localized intermediate risk prostate cancer, calculated according to Kaplan-Meier.

с низким и промежуточным рисками заболевания с целью отложить или избежать лечения для сохранения высокого качества жизни. Тактика АН показана пациентам с низким риском РПЖ по данным первичной биопсии, а также в некоторых случаях может быть применима при РПЖ промежуточного риска [9].

Анализ данных SEER, включающий более 15 тыс. мужчин, показал, что применение тактики АН у мужчин с РПЖ низкого риска выросло с 14,5% в 2010 году до 42,1% в 2015 году [10].

Некоторые исследователи придерживаются мнения, что активное лечение необходимо только при явной тенденции прогрессии рака простаты. Прогрессирование РПЖ низкой степени риска наблюдается только у 5–10% больных [11]. Анализ Европейского рандомизированного исследования по скринингу РПЖ и исследования SPCG-4 выявил, что риск прогрессирования РПЖ у мужчин с небольшим объемом опухолевой ткани и низкой степенью злокачественности составляет менее 6% в течение 10 лет [11–14].

Имеется большое количество работ, оценивающих критерии включения в группу АН мониторинг, а также переход пациентов на радикальное лечение [15–17]. Но при этом конкретных параметров для включения в группу АН не существует, равно как и четкой периодичности для проведения динамического наблюдения за пациентами, состоящими в данной группе.

Интересно проследить частоту перехода к лечению. Систематический обзор N. Kinsella и соавт. продемонстрировал, что по истечении 5-летнего периода активного наблюдения 14–50% пациентов необходимо прибегнуть к радикальному хирургическому лечению [18]. Аналогичная закономерность наблюдается в исследовании PRIAS (The Prostate Cancer Research International: Active Surveillance study) – спустя 5 лет в группе АН осталось 48% пациентов, а по прошествии 10 лет – 27% больных [19]. По данным S. Richard и соавт., примерно половина мужчин, находящихся на АН, через 5 лет в конечном итоге получали радикальное лечение при РПЖ. Риск

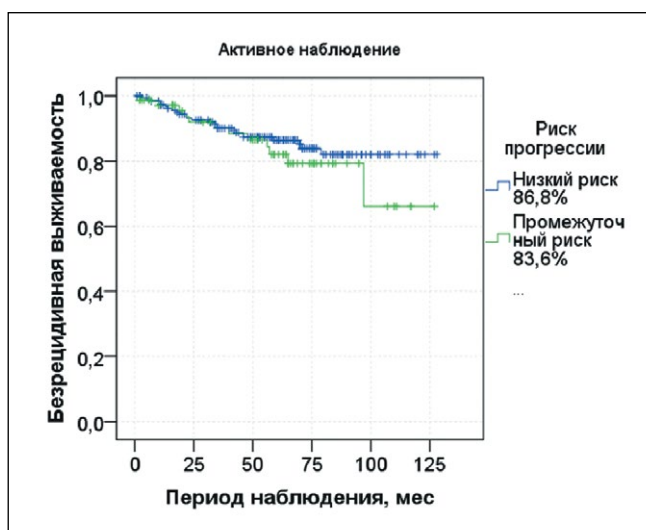


Рисунок 7. 10-летняя безрецидивная выживаемость больных локализованным РПЖ промежуточного риска прогрессирования, рассчитанная по Каплану – Мейеру.

Figure 7. 10-year recurrence-free survival of patients with localized intermediate risk prostate cancer, calculated according to Kaplan-Meier.

метастазирования за 10 лет составил 4%, в то время как риск смерти за исследуемый период – 0,5% [20].

Согласно анализу наиболее цитируемых источников литературы, превалирует точка зрения, что АН позволяет пациентам, которым не требуется немедленное вмешательство, сохранить высокое качество жизни, избежав ненужного, излишне травмирующего лечения, но при этом вовремя начать требуемое лечение в тех случаях, когда оно необходимо [21].

В исследовании греческих и немецких ученых [22] проанализировано изменение качества жизни после радикальной простатэктомии. Основные осложнения, которые значительно влияли на качество жизни больных после радикального хирургического лечения, – эректильная дисфункция и недержание мочи. Однако радикальный подход не дает гарантий для полного излечения из-за возможного биохимического рецидива после выполненного хирургического вмешательства [23]. Из-за отсутствия общепринятой схемы динамического контроля за состоянием пациентов в группе АН диагностика обнаружения прогрессии опухоли подбирается индивидуально для каждого пациента. Именно поэтому большое значение имеет сравнение отдаленных результатов АН и радикального хирургического лечения.

При анализе литературы обнаружены исследования наших соотечественников, которые оценивали выживаемость и качество жизни пациентов при АН и радикальном лечении [24, 25]. В исследование вошли 40 мужчин, двоим из них потребовалось радикальное лечение в связи с повышением ПСА и увеличением объема опухоли при пальцевом ректальном исследовании, один из пациентов предпочел активное лечение в связи с онкотревожностью. Согласно опросникам, качество жизни пациентов в группе АН повысилось в течение 18 мес. наблюдения. Причем к концу периода исследования в группе АН показатели физического здоровья улучшились, а в группе радикального лечения отмечалось небольшое снижение оценки физического компонента.

В результате проведенного исследования выявлены группы пациентов, в отношении которых можно проводить АН. Произведен сравнительный анализ различных видов лечения и АН больных локализованным РПЖ в зависимости от группы риска прогрессии ЗНО простаты и возраста пациента. Результаты данной работы свидетельствуют о преимуществах АН в тщательно отобранных группах, что совпадает с некоторыми из представленных выше работ. Имеются исследования, оценивающие влияние различных факторов на выживаемость больных при РПЖ, а также сравнивающие между собой разные методы лечения [26–28]. При этом популяционные исследования на территории РФ, анализирующие результаты АН, отсутствуют.

Использование АН при РПЖ низкой и промежуточной групп риска позволяет улучшить тактику ведения больных РПЖ за счет уменьшения чрезмерного лечения клинически незначимых форм рака, снижения расходов на лечение и уменьшения количества побочных эффектов радикального лечения. При этом сохраняется возможность радикального

лечения пациента при прогрессировании злокачественного новообразования.

■ ВЫВОДЫ

У пациентов низкого и промежуточного рисков в возрасте 75 лет и старше при сравнении АН и РПЭ достоверность отличий отсутствует.

При локализованном РПЖ низкого и промежуточного рисков прогрессирования наиболее эффективным методом лечения оказалась радикальная простатэктомия. Проведение АН у данных групп пациентов статистически значимо не отличалось по показателям 10-летней канцерспецифической выживаемости у мужчин, которым проводилась лучевая терапия и ТУР НIFU.

Оценка безрецидивной выживаемости пациентов, находящихся на АН, продемонстрировала результаты, сопоставимые с другими методами лечения и зависящие от группы риска.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low-risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol.* 2007;178(3Pt2):14-19. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.135
- Veliev EI, Petrov SB, Loran OB, et al. Radical retropubic prostatectomy: the first russian experience of 15-year follow-up after surgery. *Cancer Urology.* 2013;9(2):57-62. (In Russ.). [Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б., и др. Радикальная простатэктомия: первый российский опыт 15-летнего наблюдения после операции. *Онкоурология.* 2013;9(2):57-62]. doi: 10.17650/1726-9776-2013-9-2-57-62
- Ludwig WW, Feng Z, Trock BJ, et al. Prostate Specific Antigen Testing after Radical Prostatectomy - Can We Stop at 20 Years? *J Urol.* 2018;199(1):114-119. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.04
- Redondo C, Rozet F, Velilla G, et al. Complications of radical prostatectomy. *Archivos Espanoles de Urologia.* 2017;70(9):766-776.
- Venderbos LDF, Deschamps A, Dowling J, et al. Europa Uomo Patient Reported Outcome Study (EUPROMS): Descriptive Statistics of a Prostate Cancer Survey from Patients for Patients. *European Urology Focus.* 2021;7(5):987-994. doi: 10.1016/j.euf.2020.11.002
- Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2517-2526. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2517
- Chou R, LeFevre ML. Prostate cancer screening, the evidence, the recommendations and the clinical implications. *JAMA.* 2011;306(24):2721-2722. doi: 10.1001/jama.2011.1891
- Merriell S, Hetherington L, Seggie A, et al. Best practice in active surveillance for men with prostate cancer: A prostate cancer UK consensus statement. *BJUJ.* 2019;124(1):47-54. doi: 10.1111/bju.14707
- Mahal BA, Butler S, Franco I, et al. Use of active surveillance or waiting for low-risk prostate cancer and management trends across risk groups in the United States 2010-2015. *JAMA.* 2019;321(7):704-706. doi: 10.1001/jama.2018.19941
- Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2015;25(3):232-237. doi: 10.1097/MOU.0000000000000157
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomized population-based prostate- cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):725-732. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7
- Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(12):868-878. doi: 10.1093/jnci/95.12.868
- Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, et al. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(2):233-238. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.010
- Polyakov SL, Shimanec SV, Karman AV, et al. Active surveillance in prostate cancer. *Zdravooohranenie.* 2020;9:58-67. (In Russ.). [Поляков С.Л., Шиманец С.В., Карман А.В., и др. Активное наблюдение при раке предстательной железы. *Здравоохранение.* 2020;9:58-67].
- Taratkin MS, Lauhtina EA, Adel'man KI, et al. Active surveillance in prostate cancer: to whom, when and how. *Sechenov Medical Journal.* 2019;10(3):37-44. (In Russ.). [Тараткин М.С., Лаухтина Е.А., Адельман К.И., и др. Активное наблюдение при раке простаты: кому, когда и как. *Сеченовский вестник.* 2019;10(3):37-44]. doi: 10.26442/22187332.2019.3.37-44
- Kokin SP, Nyushko KM, Alekseev BYa, Mailyan OA. Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(3):55-63. (In Russ.). [Кокин С.П., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Майлян О.А. Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2022;15(3):55-63]. doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-3-55-63
- Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol.* 2018;7(1):83-97. doi: 10.21037/tau.2017.12.24
- Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol.* 2016;70(6):954-960. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.007
- Matulewicz RS, Weiner AB, Schaeffer EM. Active surveillance for prostate cancer. *JAMA.* 2017;318(21):2152. doi: 10.1001/jama.2017.17222
- Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer – results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol.* 2017;14(5):312-322. doi: 10.1038/nrurol.2017.26

22. Liatsikos EN, Assimakopoulos K, Stolzenburg JU. Quality of life after radical prostatectomy. *Urologia Internationalis*. 2008;80(3):226-230. doi: 10.1159/000127331
23. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003;169(2):517-523. doi: 10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7
24. Gasanov EN, Chinenov DV, Akopyan GN, et al. The first results of active monitoring of patients with prostate cancer of low oncological risk. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(2):78-83. (In Russ.). [Гасанов Э.Н., Чиненов Д.В., Акопян Г.Н., и др. Первые результаты активного наблюдения за больными раком предстательной железы низкого онкологического риска. *Андрология и генитальная хирургия*. 2021;22(2):78-83]. doi: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-78-83
25. Gasanov EN, Shpot' EV, Magomedov AA, et al. Low-risk prostate cancer: assessment of quality of life after surgical treatment and under active surveillance. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(4):60-67. (In Russ.). [Гасанов Э.Н., Шпот' Е.В., Магомедов А.А., и др. Рак предстательной железы низкого онкологического риска: оценка качества жизни после хирургического лечения и при активном наблюдении. *Андрология и генитальная хирургия*. 2021;22(4):60-67]. doi: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-60-67
26. Andreeva RD, Nizamova RS. The state of oncological care for patients with prostate cancer in the Samara region, depending on age and treatment method. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2020;20(5-6):119-124. (In Russ.). [Андреева Р.Д., Низамова Р.С. Состояние онкологической помощи больным раком предстательной железы на территории Самарской области в зависимости от возраста и метода лечения. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2020;20(5-6):119-124]. doi: 10.17816/2072-2354.2020.20.3.119-124
27. Andreeva RD, Nizamova RS, Korabel'nikov AS, Zhurkina OV. The influence of the Gleason index on the survival of patients with localized prostate cancer in the Samara region. *Vestnik medicinskogo instituta "Reaviz"*. 2022;(2):90-97. (In Russ.). [Андреева Р.Д., Низамова Р.С., Корабельников А.С., Журкина О.В. Влияние индекса Глисона на выживаемость больных локализованным раком предстательной железы в Самарской области. *Вестник медицинского института «Реавиз»*. 2022;(2):90-97]. doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.2
28. Andreeva RD. The effect of patient age on long-term outcomes of survival in prostate cancer. In: *Aspirantskie chteniya – 2021*. (In Russ.). [Андреева Р.Д. Влияние возраста пациентов на отдаленные результаты выживаемости при раке предстательной железы. В кн.: *Аспирантские чтения – 2021*]. Available et: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47959895> Accessed 01.02.2023.

УДК 616-006

DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-205-209



Применение рамановской спектроскопии для неинвазивной оптической диагностики новообразований кожи

© О.И. Каганов, Ю.Г. Логинова, А.А. Морятков, С.В. Козлов

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

Аннотация

Цель – предложить принципиальную схему нового предсерийного прибора, который может стать массовым и использоваться в лечебных учреждениях любого профиля для активной диагностики новообразований кожи.

Материал и методы. Выполнено исследование более 600 пациентов с различными новообразованиями кожи. В качестве объектов исследований были использованы образцы различных новообразований кожи человека, полученные после хирургического лечения в отделениях Самарского областного клинического онкологического диспансера. Обследование проводили с помощью предложенной оригинальной экспериментальной установки для лазерной спектроскопии комбинационного рассеяния. Анализ полученного сигнала проводили с применением собственного алгоритма, в том числе с элементами искусственного интеллекта.

Результаты. Полученные результаты показали эффективность предложенного способа диагностики с показателями чувствительности 89% и специфичности 93%. В результате нами обоснована технологическая возможность создания портативной недорогой спектроскопической техники с применением нейросетевого классификатора. Прибор позволяет сформировать предварительный диагноз без привлечения врача-специалиста и лишен субъективных критериев анализа.

Ключевые слова: меланома кожи, ранняя диагностика новообразований кожи, оптические методы анализа, рамановская спектроскопия, спектроскопия комбинационного рассеяния.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Каганов О.И., Логинова Ю.Г., Морятков А.А., Козлов С.В. Применение рамановской спектроскопии для неинвазивной оптической диагностики новообразований кожи. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):205-209. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-205-209

Сведения об авторах

Каганов О.И. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии.

ORCID: 0000-0003-1765-6965 E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru

Логинова Ю.Г. – ассистент кафедры онкологии.

ORCID: 0000-0001-5020-7374 E-mail: julenka.rus@yandex.ru

Морятков А.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии.

ORCID: 0000-0001-7414-5710 E-mail: a.a.moryatov@samsmu.ru

Козлов С.В. – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии.

ORCID: 0000-0001-8800-1670 E-mail: s.v.kozlov@samsmu.ru

Автор для переписки

Каганов Олег Игоревич

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

E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru

ЗНО – злокачественные новообразования; ДНО – доброкачественные новообразования; МК – меланома кожи; РК – рак кожи, КР – комбинационное рассеяние; АФ – автофлуоресценция.

Рукопись получена: 07.06.2023

Рецензия получена: 10.07.2023

Решение о публикации принято: 11.07.2023

Raman spectroscopy in noninvasive optical diagnostics of skin neoplasms

© Oleg I. Kaganov, Yuliya G. Loginova, Aleksandr A. Moryatov, Sergei V. Kozlov

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to propose a schematic design of a new prototype having a potential for mass production and use in medical institutions for routine diagnostics of skin neoplasms.

Material and methods. The study included more than 600 patients with various skin neoplasms. We studied the samples of various skin neoplasms obtained after surgical treatment in the departments of the Samara Regional Clinical Oncology Center. For this purpose, we used the proposed original experimental device for Raman laser spectroscopy. The received signal was processed with a designed algorithm using artificial intelligence.

Results. The proposed diagnostic method reached the 89% sensitivity and 93% specificity proving to be effective. As a result, we have substantiated the technological possibility of creating a portable cost-saving spectroscopic technique with a neural network classifier. The device allows to perform preliminary diagnostics without the involvement of a specialist doctor and is devoid of subjective analysis criteria.

Keywords: skin melanoma, skin neoplasms early diagnosis, optical analysis methods, Raman spectroscopy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kaganov OI, Loginova YuG, Moryatov AA, Kozlov SV. Raman spectroscopy in noninvasive optical diagnostics of skin neoplasms. *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(3):205-209. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-205-209

Information about authors

Oleg I. Kaganov – PhD, Associate professor, the Head of the Department of Oncology.

ORCID: 0000-0003-1765-6965 E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru

Yuliya G. Loginova – assistant of the Department of Oncology.

ORCID: 0000-0001-5020-7374 E-mail: julenka.rus@yandex.ru

Aleksandr A. Moryatov – PhD, Associate professor of the Department of Oncology.

ORCID: 0000-0001-7414-5710 E-mail: a.a.moryatov@samsmu.ru

Sergei V. Kozlov – PhD, Professor of the Department of Oncology.

ORCID: 0000-0001-8800-1670 E-mail: s.v.kozlov@samsmu.ru

Corresponding Author

Oleg I. Kaganov

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

E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru

Received: 07.06.2023

Revision Received: 10.07.2023

Accepted: 11.07.2023

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак считается ведущей причиной смерти и важным препятствием на пути увеличения продолжительности жизни во всех странах мира. Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) кожи значительно выросла в последние десятилетия, что, безусловно, связано с развитием специализированной техники и совершенствованием диагностики ЗНО. По оценкам ВОЗ, в 2020 году в мире было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев рака и почти 10,0 млн смертей от ЗНО [1]. Это заболевание является важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Половина всех случаев и 58,3% смертей от рака приходится на Азию, где проживает 59,5% населения мира. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности относительно численности населения приходятся на Европу – 22,8% всех случаев ЗНО и 19,6% смертей от рака, при этом население составляет 9,7% от мирового. За ней следуют американский континент – 20,9% заболеваемости и 14,2% смертности во всем мире. В отличие от других регионов, доля смертей от рака в Азии (58,3%) и Африке (7,2%) выше, чем доля заболеваемости (49,3% и 5,7% соответственно) из-за различного распределения типов рака и более высокой заболеваемости и смертности в этих регионах [1].

Одной из самых опасных опухолей является меланома кожи (МК). Наибольшая заболеваемость регистрируется в странах Европы (46,4%), Северной Америки (32,4%), Австралии и Океании (5,9%), наименьшая – в странах Африки (2,1%). МК является причиной более 300 000 новых случаев и 57 000 смертей во всем мире в 2020 году [2].

В Российской Федерации ЗНО составляют 13,8% в структуре онкозаболеваемости. Из них на МК приходится 1,96%, а это более 4000 человек, что составляет 7,82 случая новых заболеваний на 100 тыс. населения. Для России характерна тенденция с высоким уровнем ежегодного прироста заболеваемости. Среднегодовой темп прироста составил 2,69%, а общий прирост заболеваемости – 31,62%. Разница заболеваемости по различным регионам колеблется от 14,59 (Нижегородская область) до 0,30 (Республика Тыва) на 100 тыс. населения [1]. За 2021 год максимальное число заболеваний МК приходится на возрастную группу 65–69 года (15,2%). Средний возраст умерших от МК – 67 лет у женщин и 64,5 у мужчин [3].

В Самарской области в 2021 году показатели заболеваемости ЗНО составили 460,91 на 100 тыс. (397,91 в России). На первом месте в структуре заболеваемости находится новообразование кожи (13,5%), включая МК, с показателем заболеваемости 8,97, что составляет 1,64% всей выявляемой онкопатологии [3]. Ежегодно меланомой заболевает почти 300 (282 за 2021 год) человек, при этом заболевание выявляется в 1-2 стадиях у 86,1% больных. Одногодичная летальность достигает 8,4% [4].

На рисунке 1 представлена заболеваемость и смертность от ЗНО кожи в Самарской области в период с 2011 по 2021 год. При этом женщины болеют чаще мужчин. В структуре заболеваемости преобладает рак кожи (РК), в структуре смертности преобладает МК. Также отмечается тенденция к снижению обоих показателей за последние 3 года. Основной возраст пациентов – старше 50 лет. Доля выявляемости МК на 1-2 стадиях выросла с 67,8% до 86,1%. Удельный вес запущенных случаев (3-4 стадии) уменьшился с 31,2% в 2011 году до 13,2% в 2021 году. Прогноз и исход заболевания зависят от многочисленных факторов, характеризующих как первичную опухоль, так и организм больного.

■ ЦЕЛЬ

Предложить принципиальную схему нового предсерийного прибора, который может стать массовым и использоваться в лечебных учреждениях любого профиля для активной диагностики новообразований кожи.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для диагностики новообразований кожи чаще в первую очередь используют клинические способы исследования новообразований. Однако МК – это уникальная опухоль, для которой характерно многообразие клинических проявлений, особенно сложно дифференцировать меланому с другими новообразованиями кожи в начальных стадиях заболевания. Классические клинические признаки знакомы всем врачам. При этом использование правила ABCDE не исключает множества субъективных оценок и не имеет достаточной специфичности.

Методом уточняющей диагностики, как правило, становится дерматоскопия, ее чувствительность и

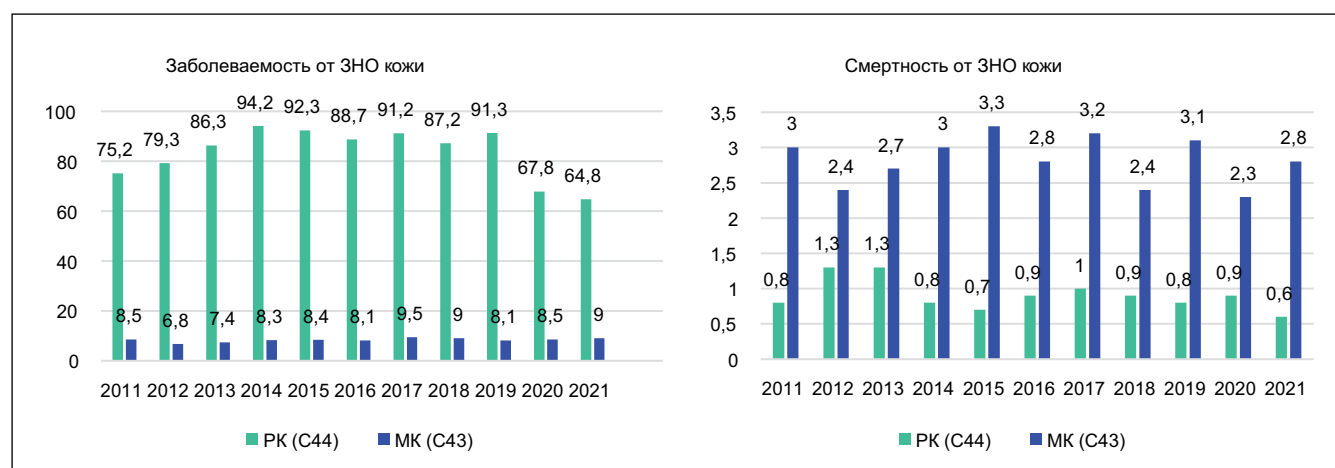


Рисунок 1. Заболеваемость и смертность в Самарской области от ЗНО кожи на 100 тыс. населения.

Figure 1. Morbidity and mortality in the Samara region from skin cancer per 100 thousand population.

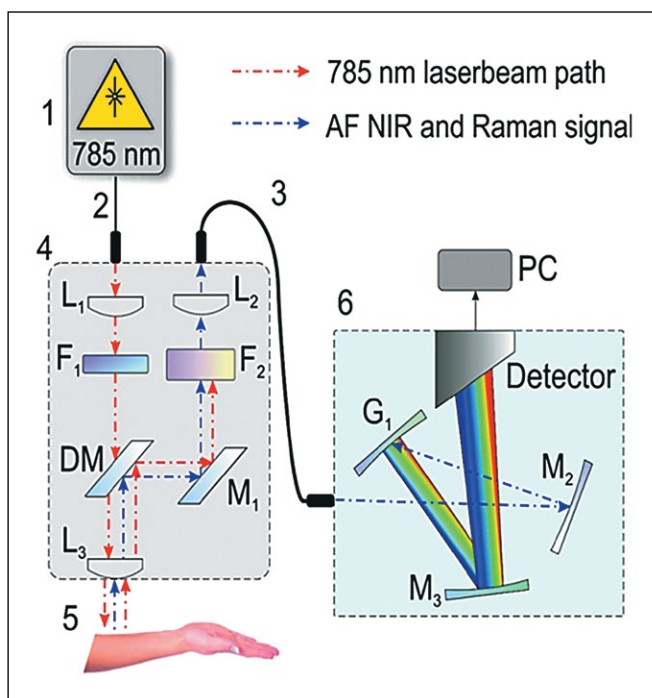


Рисунок 2. Портативная рамановская система для *in vivo* исследований кожи человека: 1 – лазерный модуль, 2 – рамановский зонд, 3 – спектрометр, 4 – ПК, 5 – волокно возбуждения, 6 – собирающее волокно.

Figure 2. Portable Raman system for *in vivo* human skin examination: 1 – laser module, 2 – Raman probe, 3 – spectrometer, 4 – PC, 5 – excitation fiber, 6 – collecting fiber.

специфичность достаточно высока. Однако этот метод требует наличия высококвалифицированных специалистов, имеющих навыки ранней диагностики [5], его эффективность напрямую зависит от опыта и специализации врачей и от частоты встречаемости таких новообразований в их повседневной практике. Существует целый ряд уточняющих методов диагностики, такие как ультразвуковое исследование, флуоресцентная диагностика, радиофосфорная индикация опухоли, радиотермометрия и другие. В частности, на клинической базе СОКОД нами изучались возможности флуоресцентной диагностики новообразований кожи, были получены высокие показатели чувствительности и специфичности [6]. Однако большинство из приведенных методов технологически сложны, они требуют применения расходных материалов и достаточно дороги в реализации, не могут применяться для исследований большого числа пациентов.

Однако самый сложный этап диагностики при подозрении на МК, особенно на ранней стадии заболевания, – это верификация, реализация которой сопряжена с риском диссеминации при инвазивном способе получения биопсийного материала. Таким образом, эффективная дифференциальная и уточняющая диагностика новообразований кожи с последующим обоснованным и правильным решением о лечении возможна только на базе крупных специализированных центров.

Анализ существующих эпидемиологических и диагностических результатов выявляет наличие таких проблем, как недостаточная эффективность активной диагностики и мониторинга новообразований кожи; трудности организации экспертной диагностики новообразований кожи;

сложности с верификацией диагноза на дооперационном этапе; необходимость уточняющей диагностики распространенности новообразования.

Указанные проблемы диктуют необходимость поиска способа повысить эффективность ранней диагностики новообразований кожи. На наш взгляд, для этого необходимо изучать возможности новых оптических методов анализа строения тканей человека.

В качестве основного способа нами был выбран способ рамановской спектроскопии. Спектроскопия комбинационного рассеяния (КР) представляет собой метод анализа отраженного сигнала с учетом не только химического состава, но и пространственного структурного расположения биологических молекул. В результате мы получаем спектр, характерный для различных видов доброкачественных новообразований (ДНО) и ЗНО нормальной ткани [6]. Данная методика разрабатывается на кафедре онкологии уже более 10 лет [7–9].

Результатом применения методики стало создание экспериментальной установки. Принципиальная схема приборов, которая реализует эти принципы, представлена на схеме (рисунок 2). Экспериментальная установка обладает высокими разрешающими способностями, являясь при этом абсолютно безопасной в применении [6].

В 2015–2018 гг. проведено исследование, в которое было включено более 600 человек. В качестве объектов исследований были использованы образцы различных новообразований кожи человека, полученные после хирургического лечения в отделениях Самарского областного клинического онкологического диспансера. Регистрацию спектра КР выполняли, располагая рабочую часть спектрометра непосредственно над исследуемой областью на расстоянии 3–4 мм, последовательно проводили регистрацию спектра с патологически измененного участка, далее с участка здоровой кожи. Время обследования одного случая составляло не более 3–5 минут [6].

Для сравнения и оценки природы новообразований пациенты были поделены на 4 группы: с ДНО – пигментными и беспигментными и ЗНО – с РК и МК (N=617).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенная серия экспериментальных испытаний позволила установить потенциально высокую чувствительность и специфичность методики, что послужило основой для создания способа неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи [10].

Взаимодействие света с биологической тканью представляет собой сложный процесс многократного рассеяния и поглощения фотонов в многослойной структуре кожи, в состав которой входит множество органических молекул, в том числе и флуорофоров. Основными поглотителями оптического излучения здоровой кожи являются гемоглобин, вода, липиды и меланин [11]. Структурные элементы клетки – мембраны, ядра, органеллы, меланиновые гранулы – являются основными объектами рассеяния тканей кожи. ЗНО изменяют структурный, химический компонентный состав тканей кожи, а также приводят к увеличению размера ядер клетки и ее показателя преломления [12]. Среднее значение диаметра нормального клеточного ядра составляет 10–12 мкм, а для опухолевых тканей – около 20–50

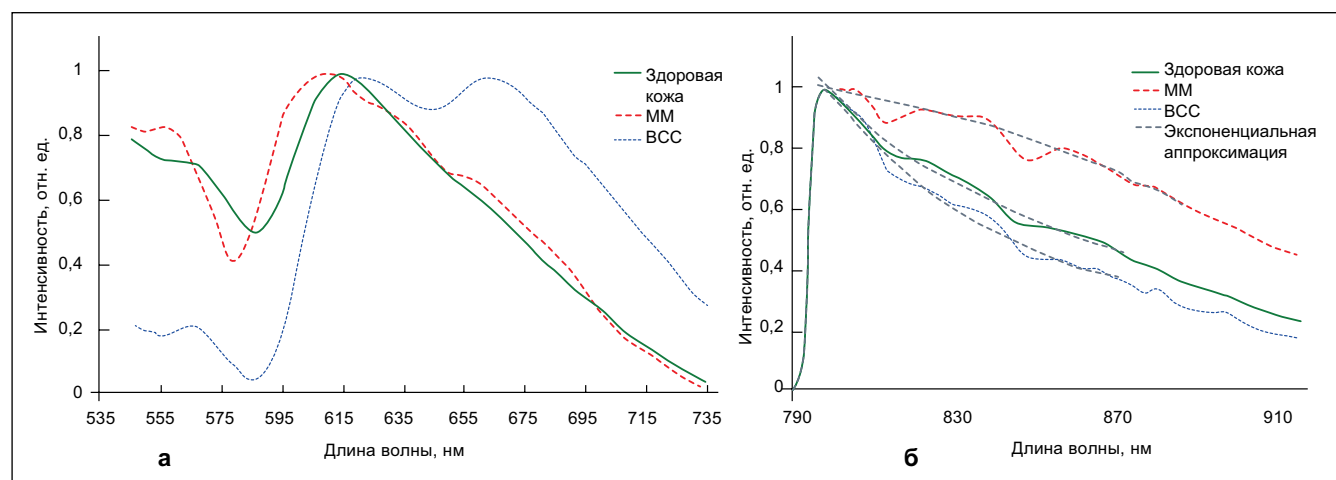


Рисунок 3. Нормализованные *ex vivo* спектры АФ нормальной ткани кожи, меланомы (ММ) и базальноклеточного рака (ВСС), стимулированные лазером 457 нм (а) и лазером 785 нм (б).

Figure 3. Normalized *ex vivo* autofluorescence spectra of normal skin tissue, melanoma (MM) and basal cell carcinoma (BCC) stimulated by a 457 nm laser (a) and a 785 nm laser (b).

мкм. Таким образом, измерение автофлуоресценции (АФ) может быть использовано для мониторинга химического состава биологических тканей и в качестве диагностического инструмента для идентификации неоплазии.

Были исследованы интенсивность и форма АФ, стимулированной лазерами 457 и 785 нм, чтобы выявить различия в составе и концентрациях хромофоров в злокачественных и нормальных тканях кожи [13]. Типичные нормализованные спектры флуоресценции от кожных тканей представлены на рисунке 3. Таким образом, положения и интенсивности максимумов в спектрах АФ могут предоставить информацию о химическом составе исследуемых образцов и изменениях патологических образований по сравнению со здоровой кожей. Локальный максимум спектров АФ, наблюдаемый при 555 нм, характеризуется наличием флавинов и липопигментов в тканях кожи, а порфирины определяют форму спектров АФ в красной области спектров.

Существующие различия в интенсивностях КР пиков для нормальной кожи и различных видов новообразований кожи могут объясняться структурными нарушениями тканей при развитии ЗНО либо изменением концентрации отдельных биологических молекул в опухолевых клетках. Основные спектральные различия между здоровой кожей и ЗНО зарегистрированы как *in vivo*, так и *ex vivo* в полосах 1300 и 1750–1780 cm^{-1} . Наличие существенных различий в КР спектрах исследуемых образцов новообразований и здоровой кожи позволяет провести дифференциацию типов данных тканей с использованием КР-спектроскопии. Метод основывается на одновременном использовании данных автофлуоресцентного анализа и рамановской спектроскопии и позволяет проводить неинвазивную оптическую биопсию тканей кожи с точностью 0.92 (0.89 чувствительность, 0.93 специфичность).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что системы комбинационного рассеяния света могут быть использованы при массовом скрининге для сокращения необходимого времени диагностики новообразований специалистами и врачами общей практики. Оценка типа новообразования может быть проведена при минимальной подготовке персонала к работе со спектроскопическими приборами, поскольку анализ спектроскопических данных выполняется автоматически на основе баз данных, суммирующих ранее измеренные оптические свойства тканей кожи. Быстрая и точная оценка типа новообразования с помощью метода оптической биопсии может значительно сэкономить время пациента и снизить ненужное беспокойство по поводу неопределенного диагноза.

Однако необходимы дальнейшие многоцентровые исследования для оптимизации применения систем комбинационной оптической биопсии в клинических условиях. Такие исследования должны основываться на применении идентичных систем комбинационного рассеяния света и включать анализ различных классов тканей в каждом участвующем медицинском центре для получения окончательной информации о точности оптической биопсии на основе комбинационного рассеяния света [14].

■ ВЫВОДЫ

1. Доказана технологическая возможность создания портативной недорогой спектроскопической техники, в том числе с применением нейросетевого классификатора. Предложенный прибор позволяет сформировать предварительный диагноз без привлечения врача-специалиста и лишен субъективных критериев анализа.

2. Предложена принципиальная схема нового предсерийного прибора, который может пойти в серию, стать массовым и использоваться в лечебных учреждениях любого профиля для активной диагностики новообразований кожи.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Worldwide Incidence for Melanoma of the Skin – Statistics from GLOBOCAN 2020.
3. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Ed. by Kaprin AD, Starinskii VV, Shahzadova AO. M., 2022. (In Russ.). [Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022]. ISBN 978-5-85502-280-3
4. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *The state of oncological care for the population of Russia in 2021*. M., 2022. (In Russ.). [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году*. М., 2022]. ISBN 978-5-85502-275-9
5. *Melanoma of the skin and mucous membranes*. Clinical recommendations (In Russ.). [Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/546_1
6. Kozlov SV, Zakharov VP, Moryatov AA, et al. Possibility backscattering spectrometry for diagnostics of skin neoplasms. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2015;17(2-3):542-547. (In Russ.). [Козлов С.В., Захаров В.П., Моряттов А.А., и др. Возможности спектроскопии комбинационного рассеяния для дифференциальной диагностики новообразований кожи. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2015;17(2-3):542-547].
7. Pence I, Mahadevan-Jansen A. Clinical instrumentation and applications of Raman spectroscopy. *Chem Soc Rev.* 2016;45:1958-1979. doi: 10.1039/C5CS00581G
8. Bratchenko IA, Khristoforova YA, Bratchenko LA, et al. Optical biopsy of amelanotic melanoma with Raman and autofluorescence spectra stimulated by 785 nm laser excitation. *J Biomed Photonics Eng.* 2021;7(2):020308. doi: 10.18287/JBPE21.07.020308
9. Ali SM. In vivo confocal Raman spectroscopic imaging of the human skin extracellular matrix degradation due to accumulated intrinsic and extrinsic aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2021;37:140-152. doi: 10.1111/phpp.12623
10. Kozlov SV, Zakharov VP, Moryatov AA, et al. *Non-invasive differential diagnostic technique for skin growths*. Patent RU №2551978 C1 publ. 10.06.2015. (In Russ.). [Козлов С.В., Захаров В.П., Моряттов А.А., и др. *Способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи*. Патент №2551978 C1, опубл. 10.06.2015].
11. Zakharov VP, Bratchenko IA, et al. *Multimodal Optical Biopsy and Imaging of Skin Cancer*. In: *Neurophotonics and Biomedical Spectroscopy*. 2019:449-476. doi: 10.1016/B978-0-323-48067-3.00017-2
12. Baletic N, et al. Advantages and limitations of the autofluorescent diagnostics of the laryngeal cancer and precancerosis. *European archives of oto-rhino-laryngology.* 2010;267(6):925-931. doi: 10.1007/s00405-009-1150-1
13. Pozhar VE, Machikhin AS, Bratchenko IA, et al. *Application of AcoustoOptical Hyperspectral Imaging for Skin Cancer Diagnostics*. In: *Multimodal Optical Diagnostics of Cancer*. 2020:505-536. doi: 10.1007/978-3-030-44594-2_14
14. Bratchenko LA, Moryatov AA, Bratchenko IA. Raman-based optical biopsy shortens the clinical pathway of the patient: example of pigmented skin neoplasms diagnosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2023;39(2):169-171. doi: 10.1111/phpp.12862

УДК 615.322; 612.821.44
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-210-214



Влияние сухого экстракта листьев омелы белой на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации

© Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, С.Л. Аджихметова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Пятигорск, Россия)

Аннотация

Цель – изучить влияние сухого экстракта омелы белой на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы. Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали у крыс-самок линии Wistar, путем курсового перорального введения этанола из расчета 3г/кг/день. Изучаемый экстракт и препарат сравнения – этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили *per os* в дозе 100 мг/кг. Вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов оценивали по изменению скорости мозгового кровотока при модификации синтеза эндогенного оксида азота. Концентрацию активных форм эндотелиальной и индуцибельной изоформ синтазы оксида азота определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Курсовое введение исследуемого экстракта и препарата сравнения приводило к повышению скорости церебрального кровотока по отношению к нелеченым животным на 48,1% ($p<0,05$) и 40,2% ($p<0,05$) соответственно. Также отмечено восстановление эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов головного мозга на фоне введения изучаемого экстракта омелы белой и референс-препарата. Анализ изменения NO-синтазной системы показал, что при применении исследуемого экстракта концентрация eNOS увеличилась на 76,3% ($p<0,05$), а iNOS, напротив, уменьшилась на 22,1% ($p<0,05$), что было сопоставимо с показателями группы животных, получавших референс-препарат.

Заключение. Применение сухого экстракта листьев омелы белой приводит к восстановлению эндотелий-зависимой вазодилатации церебральных сосудов у крыс с хронической алкогольной интоксикацией, вероятно, за счет улучшения eNOS-зависимых механизмов синтеза оксида азота.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, употребление алкоголя, омела белая, оксид азота.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Поздняков Д.И., Вихорь А.А., Аджихметова С.Л. Влияние сухого экстракта листьев омелы белой на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):210-214. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-210-214

Соблюдение этических норм. Обращение с животными, а также условия содержания соответствовали принципам Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета о защите животных, используемых в научных целях. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармацевтического института (протокол №21 от 10.09.2022).

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории живых систем Пятигорского медико-фармацевтического института за помощь в работе с экспериментальными животными.

Сведения об авторах

Поздняков Д.И. – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. ORCID: 0000-0002-5595-8182
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Вихорь А.А. – студентка 4 курса лечебного факультета.
E-mail: nastyavihori@gmail.com

Аджихметова С.Л. – канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии. ORCID: 0000-0001-6924-8563
E-mail: sima503@mail.ru

Автор для переписки

Поздняков Дмитрий Игоревич

Адрес: Пятигорский медико-фармацевтический институт,
пр. Калинина, 11, г. Пятигорск, Россия, 357532.
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат; ЭО – экстракт омелы; АЦХ – ацетилхолин; L-NAME – нитро-L-аргинин метиловый эфир; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота.

Рукопись получена: 23.01.2023

Рецензия получена: 19.02.2023

Решение о публикации принято: 21.02.2023

The effect of dry extract of white mistletoe leaves on the change of vasodilation function of the cerebral vascular endothelium in rats with chronic alcohol intoxication

Dmitrii I. Pozdnyakov, Anastasiya A. Vihor', Similla L. Adzhiahmetova

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University (Pyatigorsk, Russia)

Abstract

Aim – to evaluate the effect of dry extract of mistletoe leaves on the change of vascular endothelium vasodilation function in rats under conditions of chronic alcohol intoxication.

Material and methods. The chronic alcohol intoxication was modeled in female Wistar rats by course of oral administration of ethanol at the rate of 3g/kg/day. The tested extract and the reference drug – ethylmethylhydroxypyridine succinate were administered *per os* at a dose of 100 mg/kg. The vasodilation function of the vascular endothelium was assessed by the change in the rate of cerebral blood flow during modification of the endogenous nitric oxide synthesis. The concentration

of active forms of endothelial and inducible nitric oxide synthase isoform was determined by enzyme immunoassay.

Results. The course of the tested extract and the reference drug resulted in an increase in the rate of cerebral blood flow in relation to untreated animals by 48.1% ($p<0.05$) and 40.2% ($p<0.05$), respectively. The restoration of endothelium-dependent vasodilation of cerebral vessels was also noted with the administration of the studied extract of white mistletoe and the reference drug. The analysis of changes in the NO-synthase system showed that, when using the tested extract, the concentration of eNOS increased by 76.3% ($p<0.05$), and iNOS, on the contrary, decreased by

22.1% ($p < 0.05$), which was comparable with the indicators of the group of animals receiving the reference drug.

Conclusion. The use of mistletoe leaf dry extract leads to the restoration of endothelium-dependent vasodilation of cerebral vessels in rats with chronic alcohol intoxication, probably due to the improvement of eNOS-dependent mechanisms of nitric oxide synthesis.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, alcohol consumption, white mistletoe, nitric oxide.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pozdnyakov DI, Vihor' AA, Adzhahmetova SL. **The effect of dry extract of white mistletoe leaves on the change of vasodilation function of the cerebral vascular endothelium in rats with chronic alcohol intoxication.** *Science & Innovations in Medicine*. 2023;8(3):210-214. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-210-214

Compliance with ethical standards. The treatment of animals, as well as the conditions of their living, were in accordance with the principles of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Committee on the protection of animals used

for scientific purposes. The study was approved by the local Ethics Committee of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (Protocol №21 of 10.09.2022).

Information about author

Dmitrii I. Pozdnyakov – PhD, Associate professor, Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology. ORCID: 0000-0002-5595-8182

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Anastasiya A. Vihor' – a 4th year medical student. E-mail: nastiyavihor@gmail.com

Similla L. Adjakhmetova – PhD, Associate professor of the Department of organic chemistry. ORCID: 0000-0001-6924-8563 E-mail: sima503@mail.ru

Corresponding Author

Dmitrii I. Pozdnyakov

Address: Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute, 11 Kalinina ave., Pyatigorsk, Russia, 357532.

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Living Systems of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute for their help in working with experimental animals.

Revision Received: 23.01.2023

Accepted: 19.02.2023

Received: 21.02.2023

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день злоупотребление алкоголем является одной из ведущих медико-социальных проблем. Согласно Глобальному докладу об алкоголе и здоровье, опубликованному ВОЗ в 2018 году, употребление алкоголя в пересчете на абсолютный этанол в возрасте 15 лет и старше увеличилось с 5,7 литра в 2000 году до 6,4 литра в 2016 году. Неучтенное потребление составляет 26% от общего потребления в мире. Самые высокие уровни потребления алкоголя на душу населения и частота расстройств, связанных с употреблением алкоголя, наблюдаются в странах Европейского региона ВОЗ, а самое низкое потребление алкоголя (2,9% населения) – в регионе Восточного Средиземноморья [1]. Токсические эффекты этанола опосредуются прежде всего его значительным объемом распределения и высокой липофильностью, что позволяет данному соединению взаимодействовать с различными молекулярными мишенями в органах, защищенных гистогематическими барьерами, такими как головной мозг [2]. Известно, что этанол вызывает существенный нейромедиаторный сдвиг, проявляющийся в виде расстройства ГАМК-эргической, глутамат-эргической систем, нарушения функциональной активности дофаминовых и опиоидных рецепторов, что провоцирует развитие привыкания, зависимости, когнитивного дефицита поведенческих изменений [3]. Следует отметить, что алкогольная интоксикация приводит не только к изменению функциональной активности головного мозга, но также способствует его выраженным структурным изменениям. При этом одним из первых повреждается эндотелий мозговых сосудов. Alves и соавт. (2019) показали, что этанол за счет комплексного повреждающего действия, включающего активацию окислительного стресса, повышение выделения цитотоксических белков и цитокинов, а также разобщение функции синтаз оксида азота, приводит к дезорганизации сосудистого эндотелия в системе церебральных сосудов [4].

Развивающаяся в данных условиях эндотелиальная дисфункция усугубляет повреждения головного мозга. Wardlaw и соавт. (2019) было установлено, что нарушение функциональной активности и структуры эндотелия сосудов головного мозга приводит к прогрессирующему повреждению гематоэнцефалического барьера, вазоконстрикции и ригидности сосудов, атрофии белого

вещества, ишемии, нейровоспалению, демиелинизации нервных волокон и вторичной нейродегенерации [5]. Таким образом, можно предположить, что в коррекции алкогольного повреждения головного мозга целесообразно применение средств, оказывающих защитное действие на эндотелий сосудов, – эндотелиопротекторов. Эндотелиопротекторы представлены различными лекарственными препаратами и перспективными молекулами-кандидатами. В то же время среди данной группы выделяются средства растительного происхождения, демонстрирующие наряду с высоким уровнем эффективности низкотоксичные свойства [6].

■ ЦЕЛЬ

Оценить влияние сухого экстракта омелы белой на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 40 крысах-самках линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Перед началом эксперимента крысы на протяжении двух недель содержались в карантинном помещении. Во время исследования животных размещали в полипропиленовых боксах типа Т-3 по 5 особей со свободным доступом к воде и корму. Крысы содержались в контролируемых условиях экспериментального вивария Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ при температуре окружающего воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$, относительной влажности $60 \pm 5\%$ и 12-часовом суточном цикле. Условия содержания и манипуляции, проводимые с животными, соответствовали положениям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета о защите животных, используемых в научных целях. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармацевтического института (протокол №21 от 10.09.2022).

Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали у крыс путем внутрижелудочного введения этанола в количестве 3 г/кг/день (в пересчете на абсолютный этанол) на протяжении 20 дней [7]. В ходе эксперимента формировались следующие экспериментальные группы: ИН – интактные животные; НК – негативный контроль (животные с алкогольной интоксикацией, но без лечения);

ЭМГПС – группа крыс, получавшая препарат сравнения этилметилгидроксипиридина сукцинат (торговое название «Мексидол», ФАРМАСОФТ, Россия) в дозе 100 мг/кг, перорально; ЭО – группа животных, которым вводили изучаемый экстракт омелы белой в дозе 100 мг/кг, перорально [8]. Введение этанола и анализируемого экстракта или препарата сравнения осуществляли с 60-минутным интервалом. Экстракт омелы белой был получен на кафедре органической химии ПМФИ методом мацерации. В качестве исходного сырья использовали листья омелы белой, экстрагентом являлся спирт этиловый 50%. Экстракцию осуществляли по следующей схеме: один грамм (точная навеска) измельченного сырья помещали в круглодонную колбу объемом 100 мл, добавляли 30 мл этилового спирта, соединяли с обратным холодильником и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа. После охлаждения полученный экстракт фильтровали через фильтровальную бумагу в мерную колбу объемом 100 мл. Экстракцию повторяли дважды в условиях, описанных выше. Далее вытяжку упаривали в вакуум-выпарной установке до получения сухого экстракта [8].

Изучаемый экстракт и препарат сравнения вводили начиная с десятого дня после начала введения этанола на протяжении 10 дней [7]. На 21-й день исследования крыс анестезировали хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 350 мг/кг) и осуществляли оценку изменения вазодилатирующей функции эндотелия сосудов методом ультразвуковой доплерографии. Вазодилатирующую функцию сосудов головного мозга крыс определяли по изменению скорости мозгового кровотока в бассейне средней мозговой артерии при модификации синтеза оксида азота путем последовательного внутривенного введения ацетилхолина (АЦХ, 0,01 мг/кг), L-аргинина (150 мг/кг) и нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME, 15 мг/кг). Эндотелий-независимую вазодилатацию оценивали по изменению реакции сосудов на внутривенное введение нитроглицерина (Биомед, Россия 0,005 мг/кг). АЦХ и L-NAME были получены от Sigma-Aldrich (Германия), L-аргинин предоставлен Panreac (Испания). Скорость мозгового кровотока регистрировали на ультразвуковом доплерографе с датчиком рабочей частоты 25МГц. Обработку сигнала осуществляли в программном комплексе ММ-Д-К-Minimax Doppler v.2.1. («Минимакс Допплер», Санкт-Петербург, Россия) [9]. После определения вазодилатирующей функции эндотелия крыс декапитировали до выхода из наркоза и извлекали головной мозг, который гомогенизировали в холодном (4°C) фосфатно-солевом буфере. Полученный гомогенат центрифугировали в режиме 10 000 g 10 минут, супернатант удаляли. В супернатанте методом иммуноферментного анализа оценивали изменение концентрации активных изоформ эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) синтаз оксида азота. В работе использовали видоспецифичные наборы реактивов производства Cloud Clone. Результаты регистрировали на микропланшетном ИФА-ридере Infinite F50 (Тесап, Австрия).

Статистический анализ полученных результатов выполнен с применением программного пакета STATISTICA 6.0. Полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения групп средних использовали ANOVA с

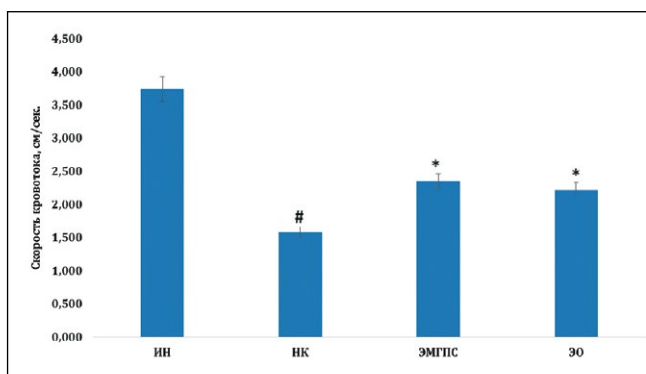
пост-тестом Ньюмена – Кейсла. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было установлено, что у НК группы животных наблюдалось снижение скорости мозгового кровотока (**рисунок 1**) по отношению к ИН группе крыс на 57,7% ($p < 0,05$). Применение референс-препарата и исследуемого экстракта способствовало повышению скорости локального церебрального кровотока в сравнении с НК группой крыс на 48,1% ($p < 0,05$) и 40,2% ($p < 0,05$) соответственно.

Оценка вазодилатирующей функции эндотелия сосудов (**рисунок 2**) показала, что у НК группы крыс отмечено угнетение сосудистой реакции на введение АЦХ и L-NAME относительно ИН группы животных на 89,7% ($p < 0,05$) и 80,5% ($p < 0,05$) соответственно, тогда как сосудистый ответ на внутривенное введение L-аргинина увеличился в 18,1 раза ($p < 0,05$). У крыс, получавших препарат сравнения, по отношению к НК группе животных наблюдалось повышение реакции сосудов в ответ на введение АЦХ – на 144,6% ($p < 0,05$), L-NAME – 55,6% ($p < 0,05$), а при введении L-аргинина зафиксировано снижение скорости мозгового кровотока на 45,0% ($p < 0,05$). На фоне введения исследуемого экстракта листьев омелы белой скорость мозгового кровотока при введении АЦХ и L-NAME увеличилась на 186,3% ($p < 0,05$) и 78,6% ($p < 0,05$) соответственно. Также стоит отметить, что при применении экстракта омелы белой наблюдалось снижение сосудистой реакции на L-аргинин на 59,3% ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичным показателем НК группы животных (**рисунок 2**). Скорость кровотока при оценке эндотелий-независимой вазодилатации во всех экспериментальных группах статистически значимо не отличалась.

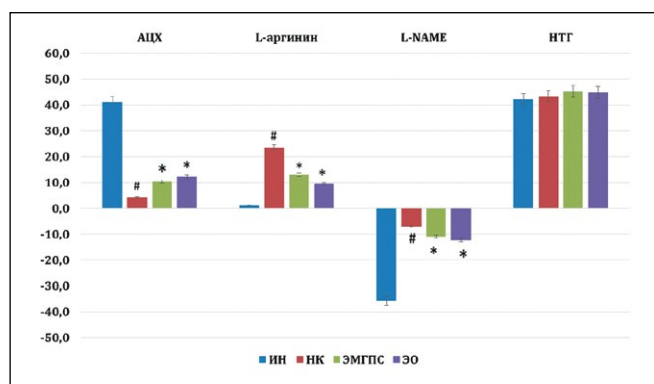
Анализ изменения концентрации активных изоформ eNOS и iNOS (**рисунок 3**) показал, что у НК группы крыс содержание eNOS уменьшилось в сравнении с ИН животными на 69,5% ($p < 0,05$), в то время как концентрация iNOS увеличилась на 143,5% ($p < 0,05$). Применение референс-препарата и исследуемого экстракта листьев омелы белой приводило



Примечание: # – достоверно относительно ИН группы животных (тест Ньюмена – Кейсла, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейсла, $p < 0,05$).

Рисунок 1. Влияние сухого экстракта листьев омелы белой и препарата сравнения на изменение скорости мозгового кровотока у крыс с хронической алкогольной интоксикацией.

Figure 1. The effect of dry extract of white mistletoe leaves and a reference drug on changes in the rate of cerebral blood flow in rats with chronic alcohol intoxication.



Примечание: # – достоверно относительно ИН группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

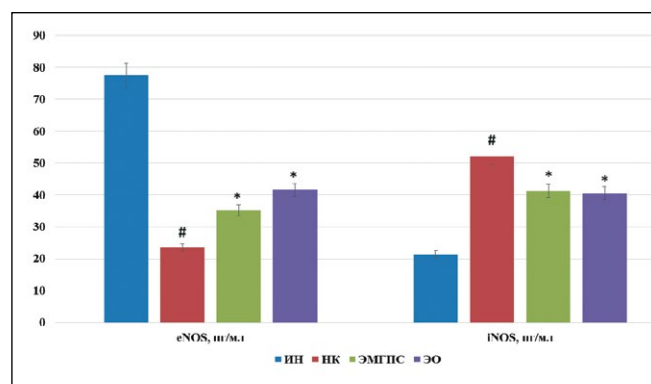
Рисунок 2. Влияние сухого экстракта листьев омелы белой и препарата сравнения на изменение вазодилатирующей функции эндотелия и эндотелий-независимой вазодилатации у крыс с хронической алкогольной интоксикацией.

Figure 2. The effect of dry extract of white mistletoe leaves and a reference drug on the change in vasodilation function of the endothelium and endothelium-independent vasodilation in rats with chronic alcohol intoxication.

к снижению содержания iNOS на 20,9% ($p < 0,05$) и 22,1% ($p < 0,05$) соответственно, при увеличении концентрации eNOS на 49,6% ($p < 0,05$) и 76,3% ($p < 0,05$) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день хроническое употребление этанола приобретает угрожающие масштабы. По данным Carpenter и соавт. (2019), практически ежедневно высокоградусные алкогольные напитки употребляет более 20% населения в возрасте от 20 до 30 лет [10]. Чрезвычайно частое употребление алкоголя приводит к дисфункции многих органов и систем, включая эндотелий сосудов. Установлено, что этанол вызывает эндотелиальную дисфункцию по нескольким механизмам, одним из которых является окислительный стресс. Этанол-индуцированный окислительный стресс может являться как следствием прямой гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) в ходе метаболизма этанола в алкогольдегидрогеназном комплексе, так и опосредованным процессом, связанным с истощением антиоксидантных защитных механизмов (прежде всего концентрации глутатиона) [11]. При этом АФК стимулируют окисление тетрагидробиоптерина, вызывая S-глутатионилирование eNOS, что приводит к разобщению активности фермента. В результате вместо образования NO несвязанная eNOS становится источником супероксид-радикала, усугубляя окислительную модификацию структур клетки. Также АФК ингибируют диметиларгининдиметиламиногидролазу, подавляя метаболизм асимметричного диметиларгинина – эндогенного конкурентного ингибитора eNOS. Важно, что блокада eNOS сопровождается активацией iNOS, которая приводит к образованию еще большего количества АФК и цитотоксичных цитокинов [12]. В результате ухудшается эндотелий-зависимая вазодилатация и в мозговом сосудистом русле преобладают вазоконстрикторные механизмы. Важно отметить, что негативное влияние этанола на эндотелий сосудов было подтверждено клинически. Исследование, проведенное Hijmering и соавт. (2007), показало, что злоупотребление крепкими спиртными напитками (11 г в пересчете на абсолютный этанол в день) приводит к существенному ухудшению эндотелий-зависимой



Примечание: # – достоверно относительно ИН группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

Рисунок 3. Влияние сухого экстракта листьев омелы белой и препарата сравнения на изменение концентрации активных изоформ eNOS и iNOS у крыс с хронической алкогольной интоксикацией.

Figure 3. The effect of dry extract of white mistletoe leaves and a reference drug on the change in the concentration of active isoforms of eNOS and iNOS in rats with chronic alcohol intoxication.

вазодилатации у лиц возрастной группы 30–40 лет, тогда как изменений эндотелий-независимой вазодилатации у данных пациентов зафиксировано не было [13]. Эндотелиальная дисфункция, опосредованная этанолом, приводит к прогрессирующему сужению мозгового кровотока, активации нейровоспаления и эксайтотоксичности, вызывая тем самым когнитивные и поведенческие изменения, характерные для хронической алкогольной интоксикации. Таким образом, восстановление оптимальной функциональной активности сосудистого эндотелия может являться перспективным направлением коррекции алкогольной энцефалопатии. Благоприятное влияние на сосудистый эндотелий оказывает ряд соединений, среди которых выделяются вещества, имеющие полифенольную структуру. Хие и соавт. (2021) продемонстрировали, что регулярное употребление богатых полифенолами экстрактов или отдельных фенольных соединений улучшает функцию эндотелия при различных патологиях, включая интоксикацию этанолом [14]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что водно-этанольное извлечение из листьев омелы белой содержит более 13% веществ полифенольной структуры и оказывает выраженное антиоксидантное действие [15]. В этой связи экстракт листьев омелы белой был выбран в качестве исследуемого объекта для данного исследования. Препаратом сравнения выступал этилметилгидроксипиридина сукцинат, который также известен своими антиоксидантными свойствами, а также используется в клинической практике для коррекции этанол-индуцированного поражения ЦНС [16]. В ходе исследования было показано, что курсовое введение экстракта листьев омелы белой улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, приводит к снижению проявления феномена «L-аргининовый парадокс», вероятно, за счет влияния на eNOS и механизмы синтеза NO. Воздействие активных веществ экстракта омелы белой на функциональную активность eNOS-системы может быть опосредовано как прямой антирадикальной активностью и устранением АФК-зависимых механизмов ингибции eNOS, так и непосредственной активацией эндотелиальной системы продукции NO. Tenorio López и соавт. (2006) установлено, что водный экстракт на основе сырья омелы белой способствует

экспрессии eNOS в изолированной аорте морских свинок, обеспечивая эффективную коронародилатацию *ex vivo* [17]. Кроме того, Suveren и соавт. (2017) продемонстрировали, что *in vivo* эндотелиотропный эффект экстрактов омелы белой полностью устраняется введением блокатора эндотелиального синтеза оксида азота – L-NAME, что подтверждает eNOS-зависимый механизм эндотелиопротекторного влияния экстрактов, полученных из сырья омелы белой [18].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что курсовое введение сухого экстракта листьев омелы белой, полученного

на основе 50% водно-этанольной вытяжки, способствует восстановлению эндотелий-зависимой вазодилатации мозговых сосудов у крыс с хронической алкогольной интоксикацией. При этом эндотелиотропный эффект экстракта омелы белой, по всей видимости, реализуется за счет устранения разобщения системы синтеза оксида азота с повышением активности eNOS и уменьшением каталитических свойств iNOS.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. Geneva, Switzerland, 2018.
2. Abrahao KP, Salinas AG, Lovinger DM. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*. 2017;96(6):1223-1238. doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.032
3. Trudell JR, Messing RO, Mayfield J, Harris RA. Alcohol dependence: molecular and behavioral evidence. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(7):317-223. doi: 10.1016/j.tips.2014.04.009
4. Alves NG, Yuan SY, Breslin JW. Sphingosine-1-phosphate protects against brain microvascular endothelial junctional protein disorganization and barrier dysfunction caused by alcohol. *Microcirculation*. 2019;26(1):e12506. doi: 10.1111/micc.12506
5. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-696. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1
6. Song L, Zhang J, Lai R, Li Q, et al. Chinese Herbal Medicines and Active Metabolites: Potential Antioxidant Treatments for Atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2021;12:675999. doi: 10.3389/fphar.2021.675999
7. Bell RL, Hauser SR, Liang T, et al. Rat animal models for screening medications to treat alcohol use disorders. *Neuropharmacology*. 2017;122:201-243. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.02.004
8. Pozdnyakov DI, Adzhiahmetova SL, Chervonnaya NM, et al. Some aspects of the adaptogenic potential of European mistletoe (*Viscum album* L.) extracts under variable physical performance. *Journal of Medicinal Plants*. 2021;20(77):60-78.
9. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Mamleev AV, Arlt AV. Studying the effect of the ATACL compound on the vasodilating function of vascular endothelium in rabbits under conditions of cerebral ischemia. *Health and education in the XXI century*. 2017;19(8):181-184. (In Russ.). [Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В., Арльт А.В. Изучение влияния соединения ATACL на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов у кроликов в условиях ишемии головного мозга. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(8):181-184.
10. Carpenter RW, Treloar Padovano H, Emery NN, et al. Rate of alcohol consumption in the daily life of adolescents and emerging adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(11):3111-3124. doi: 10.1007/s00213-019-05262-8
11. Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights. *Cardiovasc Toxicol*. 2014;14(4):291-308. doi: 10.1007/s12012-014-9252-4
12. Phillips SA, Osborn K, Hwang CL, et al. Ethanol Induced Oxidative Stress in the Vasculature: Friend or Foe. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(3):181-191. doi: 10.2174/1573402115666190325124622
13. Hijmering ML, de Lange DW, Lorscheid A, et al. Binge drinking causes endothelial dysfunction, which is not prevented by wine polyphenols: a small trial in healthy volunteers. *The Netherlands journal of medicine*. 2007;65(1):29-35.
14. Xie Y, Wang H, He Z. Recent advances in polyphenols improving vascular endothelial dysfunction induced by endogenous toxicity. *J Appl Toxicol*. 2021;41(5):701-712. doi: 10.1002/jat.4123
15. Adzhiahmetova SL, Chervonnaya NM, Pozdnyakov DI, Oganessian ET. The content of phenols (including flavonoids) and antioxidants in the leaves of *Viscum Album* L. and *Pyrus communis* L. *Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(2):15-22. (In Russ.). [Аджиахметова С.Л., Червонная Н.М., Поздняков Д.И., Оганесян Э.Т. Содержание фенолов (в том числе флавоноидов) и антиоксидантов в листьях *Viscum Album* L. и *Pyrus communis* L. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;24(2):15-22. doi: 10.29296/25877313-2021-02-03
16. Farshatov RS, Hafizov NH, Kildebekova RN, Savlukov AI. Cognitive impairment in patients with acute alcohol intoxication and their correction with drugs with antioxidant activity. *Fundamental research*. 2012;7-1:208-210. (In Russ.). [Фаршатов Р.С., Хафизов Н.Х., Кильдебекова Р.Н., Савлуков А.И. Нарушения когнитивных функций у больных острой алкогольной интоксикацией и их коррекция препаратами с антиоксидантной активностью. *Фундаментальные исследования*. 2012;7-1:208-210].
17. Tenorio López FA, Del Valle Mondragón L, Zarco Olvera G, et al. *Viscum album* aqueous extract induces inducible and endothelial nitric oxide synthases expression in isolated and perfused guinea pig heart. Evidence of the coronary vasodilation mechanism. *Archivos de Cardiología de Mexico*. 2006;76(2):130-139.
18. Suveren E, Baxter GF, Iskit AB, Turker AU. Cardioprotective effects of *Viscum album* L. subsp. *album* (European mistletoe) leaf extracts in myocardial ischemia and reperfusion. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017;209:203-209. doi: 10.1016/j.jep.2017.07.010



Реализация комплексного подхода с обязательным компонентом психологического сопровождения в лечении больных туберкулезом в противотуберкулезных медицинских организациях Самарской области

© Н.С. Красненкова¹, Л.А. Барышникова^{1, 3}, М.Н. Кабаева¹, М.Б. Петров², Н.А. Воекова¹

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер
имени Н.В. Постникова» (Самара, Россия)

²ФГБУ Санаторий «Лесное» Минздрава России (Тольятти, Россия)

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – реализация комплексного подхода к лечению больных туберкулезом в противотуберкулезных медицинских организациях.

Материал и методы. Изучены данные у 52 пациентов и 14 работников. Использованы психодиагностические методики: «ТОБОЛ»; диагностика профессионального «выгорания» (К. Маслач, С. Джексон); «Колесо жизненного баланса» (Пол Дж. Майер) и методы статистической обработки данных: U-критерий Манна – Уитни, T-критерий Вилкоксона.

Результаты. Для пациентов старших возрастных групп более характерны чрезмерная бдительность и агрессивность в проявлениях отношения к болезни. У пациентов с постоянной занятостью более выражены гармоничный и анозогностический типы отношения к болезни. Установлен высокий уровень эмоционального выгорания медицинских работников. Проведенный тренинг позволил снизить значения показателей эмоционального истощения на 7 баллов, переместить значения деперсонализации из разряда высоких в разряд средних, увеличить показатели редукции личных достижений на 5 баллов.

Заключение. На тип отношения к заболеванию туберкулезом могут влиять такие факторы, как возраст и социальный статус. Пациенты младше 40 лет с постоянной занятостью имеют более благоприятный прогноз приверженности к лечению и стойкого клинического излечения туберкулеза. Внедрение комплексного подхода к оказанию медицинской помощи с обязательным наличием психологического сопровождения является актуальным и необходимым. Проведенное исследование обосновывает целесообразность создания кабинета медико-психологической помощи в медицинской организации.

Ключевые слова: тип отношения к болезни, пациенты, туберкулез, эмоциональное выгорание, медицинские работники, тренинг.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Красненкова Н.С., Барышникова Л.А., Кабаева М.Н., Петров М.Б., Воекова Н.А. Реализация комплексного подхода с обязательным компонентом психологического сопровождения в лечении больных туберкулезом в противотуберкулезных медицинских организациях Самарской области. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):215-219. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-215-219

Сведения об авторах

Красненкова Н.С. – канд. психол. наук, заведующая кабинетом медико-психологической помощи, медицинский психолог. ORCID: 0000-0001-5257-1866
E-mail: Krasnenkovans@mail.ru

Барышникова Л.А. – д-р мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части; доцент кафедры педиатрии.
ORCID: 0000-0001-7788-4869

E-mail: barishnikoval@yandex.ru

Кабаева М.Н. – главный врач. ORCID: 0000-0001-6508-2375

E-mail: soptd@yandex.ru

Петров М.Б. – главный врач.

E-mail: s.lesnoe@sanlesnoe.ru

Воекова Н.А. – заместитель главного врача

по организационно-методической работе.

ORCID: 0000-0001-9652-2230 E-mail: nvovokova@mail.ru

Автор для переписки

Красненкова Наталия Сергеевна

Адрес: ул. Ново-Садовая, 154, г. Самара, Россия, 443068.

E-mail: Krasnenkovans@mail.ru

Рукопись получена: 20.12.2022

Рецензия получена: 29.01.2023

Решение о публикации принято: 30.01.2023

An integrated treatment approach including an obligatory component of psychological support to patients with tuberculosis in the anti-tuberculosis medical organizations of the Samara region

© Nataliya S. Krasnenkova¹, Lada A. Baryshnikova^{1, 3}, Mariya N. Kabaeva¹, Mikhail B. Petrov²,
Natalya A. Voekova¹

¹N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary (Samara, Russia)

²Sanatorium "Lesnoye" (Togliatti, Russia)

³Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to implement a comprehensive approach to treatment of patients with tuberculosis in anti-tuberculosis medical organizations.

Material and methods. Fifty-two patients and fourteen employees took part in the study. For psychodiagnostics, we used the "TOBOL" questionnaire, the diagnostics of professional "burnout" by K. Maslach, S. Jackson, the Wheel of Life concept by Paul J. Meyer. The data was analyzed using Mann – Whitney U-test, Wilcoxon signed rank test.

Results. The older patients had a tendency for excessive vigilance and aggressiveness in their attitude to the disease. The harmonious and anosognostic types of attitude to the disease were prevalent in patients with permanent employment. The medical workers demonstrated a high level of emotional burnout. The training aimed at prevention of burnout was the part of the study. After the training, the registered values of emotional exhaustion were reduced by 7 points, the depersonalization score shifted from high to average, the reduction of personal achievements score raised by 5 points.

Conclusion. The age and social status can influence the type of attitude towards tuberculosis. Patients under 40 years of age with permanent employment have a more favorable prognosis of adherence to treatment and persistent clinical cure of tuberculosis. The introduction of an integrated approach to the provision of medical care with the mandatory presence of psychological support is relevant and necessary. This study substantiates the expediency of creating a psychological assistance office in a medical organization.

Keywords: attitude to the disease, patients, tuberculosis, emotional burnout, medical workers, training.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Krasnenkova NS, Baryshnikova LA, Kabaeva MN, Petrov MB, Voekova NA. An integrated treatment approach including an obligatory component of psychological support to patients with tuberculosis in the anti-tuberculosis medical organizations of the Samara region. *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(3):215-219. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-215-219

Information about authors

Nataliya S. Krasnenkova – PhD, Head of medical and psychological assistance office, medical psychologist. ORCID: 0000-0001-5257-1866
E-mail: Krasnenkovans@mail.ru

Lada A. Baryshnikova – PhD, Deputy Chief Physician; Associate Professor of the Department of Pediatrics. ORCID: 0000-0001-7788-4869
E-mail: barishnikovalaya@yandex.ru

Mariya N. Kabaeva – Chief Physician. ORCID: 0000-0001-6508-2375
E-mail: soptd@yandex.ru

Mikhail B. Petrov – Chief Physician.
E-mail: s.lesnoe@sanlesnoe.ru

Natalya A. Voekova – Deputy Chief Physician for organizational and methodological work. ORCID: 0000-0001-9652-2230
E-mail: nvoekova@mail.ru

Corresponding Author

Nataliya S. Krasnenkova

Address: 154 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068.

E-mail: Krasnenkovans@mail.ru

Received: 20.12.2022

Revision Received: 29.01.2023

Accepted: 30.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез – это социально значимое, опасное для окружающих заболевание, возбудитель которого был открыт в 1882 году Робертом Кохом. Наиболее подвержены заболеванию лица из групп риска. К факторам повышенного риска развития туберкулеза относятся: сопутствующие заболевания (заболевания, ослабляющие иммунную систему), эпидемиологический (контакт с больным туберкулезом) и социальный (дезадаптивный образ жизни, миграция и т.д.) факторы. На сегодняшний день борьба с туберкулезом остается по-прежнему важной медико-социальной проблемой, контроль над которой в России осуществляется на государственном уровне [1, 2].

Лечение туберкулеза характеризуется длительностью. Кроме того, заболевание может принимать хроническое течение. Отношение пациента к болезни, как и любое психологическое отношение, индивидуально и неповторимо. От него зависит сам ход лечения, приверженность к лечению и во многом исход заболевания [3].

Современный этап развития методики реабилитации в медицине характеризуется все большим признанием психологической и социальной помощи пациентам как неотъемлемой части процесса выздоровления, что необходимо для коррекции имеющихся у пациентов нарушений, а также для улучшения результатов медицинского вмешательства [4]. Авторы подчеркивают, что учет зависимых факторов, а также основных психологических особенностей пациента обеспечивает возможность нивелирования ряда отрицательных факторов, влияющих на курс лечения, что особенно важно при заболевании туберкулезом [5, 6]. Поэтому так важен комплексный подход, который заключается не только в медикаментозном лечении, но охватывает все стороны личности пациента, что возможно при обязательном осуществлении психологического сопровождения процесса медицинской помощи пациенту. Кроме того, в сопровождении нуждаются и сами медицинские работники с целью профилактики и коррекции у них

возможного эмоционального выгорания [7, 8]. В настоящей работе мы остановимся именно на психологическом сопровождении и его роли в достижении оптимальных результатов лечения.

ЦЕЛЬ

Обоснование повышения эффективности длительного лечения в противотуберкулезной медицинской организации за счет реализации комплексного подхода с обязательным компонентом психологического сопровождения как пациентов, так и медицинских работников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено ретроспективно сплошным методом на базе Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера имени Н.В. Постникова (март 2022 г.) и санатория «Лесное» (сентябрь 2021 г.).

Изучены данные у 52 пациентов санатория «Лесное» в возрасте от 18 до 72 лет. Для диагностики была использована методика определения типа отношения к болезни «ТОБОЛ» [9]. Пациенты были распределены на 4 группы исследования исходя из их возраста и наличия постоянной занятости. По возрастному фактору в первую группу вошли лица в возрасте от 18 до 40 лет (18 человек – 34,6%), во вторую группу – от 41 до 72 лет (34 человека – 65,4%). По наличию постоянной занятости в третью группу вошли работающие пациенты (22 человека – 42,3%), в четвертую – неработающие (30 человек – 57,7%). Проведено сравнение групп исследования.

Общепринятые методики «Диагностика профессионального «выгорания» (К. Масlach, С. Джексон) [10, 11]; «Колесо жизненного баланса» (Пол Дж. Майер) [12] применены в отношении работников противотуберкулезного диспансера – 14 человек. В проведении психокоррекции эмоционального выгорания работников применялась разработанная и апробированная авторская программа психологического тренинга «Профилактика синдрома эмоционального выгорания»

[13–15]. Основная цель тренинга – сохранение и укрепление психического здоровья медицинских работников. Задачи – ознакомление с понятием «синдром эмоционального выгорания», «эмоциональная саморегуляция», «стресс»; обучение приемам саморегуляции, снятия эмоционального напряжения; повышение сопротивляемости стрессу; снижение уровня эмоционального выгорания; повышение уровня сплоченности коллектива. Тренинг состоит из теоретической и практической части, рассчитан на 6 встреч по 60 минут. За время тренинга медицинским работникам давались домашние задания.

Статистическая обработка данных заключалась в использовании U-критерия Манна – Уитни для установления различий в группах исследования пациентов; T-критерия Вилкоксона для выявления эффективности проведенного психологического тренинга с работниками.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После обработки результатов анкетирования по методике «ТОБОЛ» нами проведены оценка и анализ показателей типа отношения к болезни. Были выделены три основных кластера: гармоничный (84,6%), тревожный (19,2%) и сенситивный (30,7%).

Первый кластер включает в себя: гармоничный (46,1%), эргопатический (51,9%), анозогнозический (32,6%) типы отношения к болезни.

Пациенты, имеющие гармоничное отношение к заболеванию, реалистично и взвешенно оценивают состояние своего заболевания. Такие пациенты обычно выполняют все предписания врача. Особенностью проявления эргопатического и анозогнозического типов является активное отторжение мыслей о болезнях и последствиях. В случае улучшения самочувствия эти пациенты могут самостоятельно отменить лечение до следующего ухудшения состояния.

Во второй кластер входят тревожный (3,8%), ипохондрический (3,8%), неврастенический (13,5%), меланхолический (1,9%), апатический (7,7%) типы отношения к болезни.

Тревожный тип проявляется в постоянном беспокойстве и скептицизме по поводу течения заболевания. Пациенты с ипохондрическим типом отношения к болезни фокусируются на своих крайне болезненных ощущениях, вплоть до преувеличений, постоянно жалуются на различные симптомы. Пациенты с неврастеническим типом отношения характеризуются большой раздражительностью, видят все недостатки, не готовы терпеть боль. Для пациента-меланхолика характерно пессимистическое отношение ко всему окружающему, он сомневается в факте выздоровления, вплоть до депрессивных выражений. Такие пациенты требуют особого внимания к себе, поэтому необходимо сосредоточивать их внимание на положительных аспектах лечения. Больных с апатическим типом отношения следует постоянно контролировать. Иными словами, пациенты второго кластера характеризуются дезадаптивным поведением, интрапсихической направленностью личностного реагирования на болезнь с нарушениями социальной адаптации до отказа от борьбы за выздоровление.

Третий кластер составляют сенситивный (26,9%), эгоцентрический (3,8%), паранойяльный (3,8%) и дисфорический (3,8%) типы отношения к болезни.

Сенситивный тип проявляется крайней уязвимостью и чувствительностью. Такие пациенты опасаются, что своими жалобами они могут вызвать у окружающих жалость или наскучить им. Эгоцентричный тип – это прежде всего присутствие у пациентов стремления извлечь выгоду из болезни. Они привлекают внимание других своей болью, чтобы вызвать сочувствие. Эмоциональный фон у таких пациентов неустойчив. Паранойяльный тип – чрезмерная бдительность и подозрительность, надуманность осложнений и побочных эффектов лечения. Дисфорический тип характеризуется вспышками гнева, чувством обиды, обвинением других в своей болезни.

Третий – сенситивный – кластер проявляется в интересной психической направленности установок к заболеванию, что способствует нарушению социальной адаптации. Перечисленные выше виды отношения к заболеванию проявляются в повышенной чувствительности и требуют особого внимания.

По результатам исследования установлено, что во 2 группе по сравнению с 1 группой выше выраженность паранойяльного (8,7% и 0%, $U=188,000$, $p \leq 0,05$) и дисфорического (4,3% и 3,4%, $U=154,000$, $p \leq 0,01$) типов отношения к болезни. Таким образом, чрезмерная бдительность и агрессивность в проявлениях отношения к болезни более характерны для пациентов старших возрастных групп.

Изучение влияния на тип отношения к болезни такого фактора социального статуса, как постоянная занятость, позволило установить следующее: у работающих пациентов больше выражены гармоничный (47,8% и 37,9%, $U=195,000$, $p \leq 0,01$) и анозогнозический (52,2% и 17,2%, $U=145,0$ при $p \leq 0,01$) типы; у неработающих – тревожный (6,9% и 0%, $U=210,000$, $p \leq 0,05$), ипохондрический (6,9% и 0%, $U=219,000$, $p \leq 0,05$), неврастенический (24,1% и 0%, $U=190,000$, $p \leq 0,01$), меланхолический (3,4% и 0%, $U=222,000$, $p \leq 0,05$), апатический (10,3% и 0%, $U=178,000$, $p \leq 0,01$), сенситивный (41,4% и 8,7%, $U=200,000$, $p \leq 0,05$), эгоцентрический (6,9% и 0%, $U=212,000$, $p \leq 0,05$) и паранойяльный (6,9% и 0%, $U=218,000$, $p \leq 0,05$) типы. Таким образом, в четвертой группе преобладали типы отношения к болезни тревожного и сенситивного кластеров. В третьей группе, напротив, – гармоничного кластера. Следовательно, наличие работы придает пациентам уверенности в себе и в благополучном исходе заболевания. И наоборот, неработающие пациенты ощущают себя более уязвимыми, отличаются неустойчивым эмоциональным фоном, что отрицательно сказывается на отношении пациента к болезни.

Для оценки уровня эмоционального выгорания медицинских работников было проведено тестирование. Среднее значение эмоционального истощения характеризовалось высоким уровнем – 25 баллов. Деперсонализация, которая проявляется в личностном отдалении от коллег и пациентов, также квалифицируется как высокая – 12 баллов. Редукция личных достижений составила 31 балл, что характеризуется как средний уровень.

На эмоциональное выгорание оказывает влияние не только профессиональная деятельность, но также баланс жизненных сфер (Пол Дж. Майер). Показатели секторов составили: «деньги» – 5 баллов; «личностный рост», «здоровье и спорт», «карьера и бизнес» – по 6 баллов; «яркость

жизни», «духовный рост и творчество» – по 7 баллов; «друзья и окружение», «отношения» – по 8 баллов. Секторы, оцененные от 1 до 5, необходимо развивать в первую очередь для предотвращения эмоционального выгорания и достижения гармоничной и полноценной жизни. 6–8 баллов означают, что работники обращают внимание на этот сектор жизни, но для полного счастья нужно уделять ему больше времени. А оценка 9–10 выражает полное удовлетворение и максимизирует жизненно важные положительные эмоции.

Прохождение тренинга установило положительное воздействие у работников в виде снижения значения показателей эмоционального истощения на 7 баллов; значение деперсонализации перешло из разряда высоких в разряд средних. Одновременно с этим показатели редукции личных достижений увеличились на 5 баллов, что характеризует степень удовлетворенности собой и как личностью, и как профессионалом. Показатели значимости таких секторов сфер жизненного баланса, как «деньги», «личностный рост», «здоровье и спорт», после проведения тренинга увеличились на 1 балл, а показатели «друзья и окружение», «отношения», напротив, снизились на 1 балл. Показатели «яркость жизни», «духовный рост и творчество», «карьера и бизнес» остались на прежних значениях. Мы можем предположить, что, по мнению работников, они уделяют достаточное внимание данным сферам жизни.

Установлены статистически значимые различия: после тренинга показатели по эмоциональному истощению стали ниже (42,8% и 7,1%, $T=25$, $p \leq 0,05$), а по редукции личных достижений выше (50% и 64,3%, $T=27$, $p \leq 0,05$). Таким образом, тренинг повлиял на снижение внутреннего напряжения медицинских работников, восполнение внутренних ресурсов, увеличение чувства компетентности в работе и своих возможностях. По шкалам сфер жизненного баланса различия не выявлены.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Итогом проведенной работы и анализа результатов стало принятие организационного решения по созданию **кабинета медико-психологической помощи** в Самарском областном клиническом противотуберкулезном диспансере имени Н.В. Постникова (далее – Кабинет), разработано положение о кабинете. Целью деятельности Кабинета является оказание медико-психологической помощи пациентам и их родственникам, а также работникам диспансера. В задачи включено формирование мотивации и повышения готовности к прохождению лечения у пациентов; оказание своевременной и квалифицированной медико-психологической помощи пациентам и их родственникам на всех этапах и уровнях лечения, а также решение проблем социально-психологической реабилитации и адаптации; осуществление комплекса психологических мероприятий, направленных на повышение эффективности проводимого лечения, снижение уровня стойких негативных последствий заболевания, сохранение и восстановление личного, трудового и социального статуса пациента; анализ факторов, влияющих на уровень развития профессиональных компетенций работников, разработка и проведение мероприятий по их оптимизации; консультирование медицинского персонала по вопросам, связанным с медицинской, социальной психологией и деонтологией.

Основными направлениями оказания медико-психологической помощи пациентам и работникам определено следующее: работа по психотерапии, психокоррекции, психологическому консультированию пациентов, а также помощь их родственникам относительно психологических проблем пациентов; проведение психодиагностических исследований пациентов; оценка психоэмоционального состояния пациентов; экспертиза эффективности проводимых психологических, лечебных и профилактических мероприятий; санитарно-просветительская работа среди пациентов и их родственников по укреплению здоровья и профилактике заболеваний; пропаганда здорового образа жизни; консультативная и методическая помощь работников по вопросам направления пациентов на психологическую реабилитацию, психокоррекцию и психопрофилактику.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка типа отношения к болезни у больных туберкулезом показала гармоничный тип в 84,6%, тревожный – в 19,2%, сенситивный – в 30,7% случаев. Установлено, что на тип отношения к заболеванию туберкулезом могут влиять такие факторы, как возраст и социальный статус. У пациентов старше 40 лет больше выражены паранойяльный и дисфорический типы отношения к болезни. У пациентов, имеющих постоянную занятость, преобладают гармоничный и анозогностический типы отношения. При отсутствии работы чаще выявляются тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический, сенситивный, эгоцентрический и паранойяльный типы отношения к болезни. Таким образом, пациенты младше 40 лет с постоянной занятостью имеют более благоприятный прогноз приверженности к лечению и стойкого клинического излечения туберкулеза.

Следовательно, при сборе анамнеза возраст и факт наличия / отсутствия у пациента постоянной работы должен определять дальнейший объем психологического сопровождения больного туберкулезом с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи. Психологическое сопровождение пациентов может способствовать изменению негативных реакций на болезнь и процесс лечения, что является важным для полноценного клинического излечения.

Также нами установлен высокий уровень эмоционального выгорания медицинских работников. Проведенный тренинг позволил снизить значения показателей эмоционального истощения на 7 баллов, переместить значения деперсонализации из разряда высоких в разряд средних, увеличить показатели редукции личных достижений на 5 баллов. Психологическое сопровождение медицинских работников способствует восполнению эмоциональных ресурсов.

Таким образом, внедрение комплексного подхода к оказанию медицинской помощи с обязательным наличием психологического сопровождения является актуальным и необходимым. Проведенное исследование обосновывает целесообразность создания кабинета медико-психологической помощи в медицинской организации.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Borisov SV, Belilovskii EM, Dolgushina NV, Voronov DA. *Methodology and organization of evidence-based medical research in phthisiology*. М., 2017. (In Russ.). [Борисов С.В., Белиловский Е.М., Долгушина Н.В., Воронов Д.А. *Методология и организация доказательных научно-медицинских исследований во фтизиатрии*. М., 2017]. ISBN 978-5-9907505-1-7
2. Nechaeva OB. Epidemiological situation of tuberculosis in Russia. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;96(8):15-24. (In Russ.). [Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):15-24]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
3. Belostotskii AV, Kasaeva TCh, Kuzmina NV, Nelidov NV. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;4:4-9. (In Russ.). [Белостоцкий А.В., Касаева Т.Ч., Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;4:4-9].
4. Borodulina EA, Shmelev IA. Medical, social and legal aspects of providing medical care to tuberculosis patients at the present stage of development of phthisiological care. *Doctor*. 2019;7:77-80. (In Russ.). [Бородулина Е.А., Шмелев И.А. Медико-социальные и правовые аспекты оказания медицинской помощи больным туберкулезом на современном этапе развития фтизиатрической помощи. *Врач*. 2019;7:77-80]. doi: 10.29296/25877305-2019-07-16
5. Zolotova NV, Streltsov VV, Baranova GV, et al. Psychological factors of the formation of therapeutic cooperation of patients with pulmonary tuberculosis in hospital treatment. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020;98(12):34-40. (In Russ.). [Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В., и др. Психологические факторы формирования терапевтического сотрудничества больных туберкулезом легких в условиях стационарного лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(12):34-40]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-34-40
6. Zolotova NV, Streltsov VV, Baranova GV, et al. Model of psychological rehabilitation of patients with pulmonary tuberculosis in a hospital. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;96(4):12-19. (In Russ.). [Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В., и др. Модель психологической реабилитации больных туберкулезом легких в условиях стационара. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(4):12-19]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-12-19
7. Tvorogova ND, Volkovaya VV. *Psychology of professional development*. М., 2020. (In Russ.). [Творогова Н.Д., Волковая В.В. *Психология развития профессионала*. М., 2020]. ISBN: 978-5-9986-0413-3
8. Sandomirskii ME. *Protection from stress. Work with the subconscious*. М.–СПб., 2016. (In Russ.). [Сандомирский М.Е. *Защита от стресса. Работа с подсознанием*. М.–СПб., 2016]. ISBN: 978-5-388-00492-5
9. Wasserman LI, Iovlev BV, Karpova EB, et al. *Psychological assessment of attitude toward disease: Manual for physicians*. SPb., 2005. (In Russ.). [Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., и др. *Психологическая диагностика отношения к болезни*. СПб., 2005].
10. Yumatova II, Shevyreva EG, Vyshkvyrkina MA, Pavlova TV. *Psychodiagnostics. Study guide*. Rostov-on-Don, 2017. (In Russ.). [Юматова И.И., Шевырева Е.Г., Вышквыркина М.А., Павлова Т.В. *Психодиагностика*. Ростов-на-Дону, 2017]. ISBN: 978-5-222-26151-4
11. Doncov DA, Bazarkina EN. *Psychodiagnostics*. М., 2014. (In Russ.). [Донцов Д.А., Базаркина И.Н. *Психодиагностика*. М., 2014]. ISBN: 978-5-906131-40-9
12. Karpova Ya. The Wheel of Life: How to make it. (In Russ.). [Карпова Я. Колесо баланса жизни: как составить правильно]. Available et: <https://lifemotivation.ru/samorazvitiye/kolesobalansa-zhizni>
13. Krasnenkova NS. Study of the relationship between emotional burnout of medical staff and life balance factors. *Medical Alliance*. 2022;10(1):94-98. (In Russ.). [Красненкова Н.С. Исследование взаимосвязи эмоционального выгорания медицинских сотрудников с факторами жизненного баланса. *Медицинский альянс*. 2022;10(1):94-98]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-1-94-98
14. Gabdreeva GSh, Yusupov MG. *Self-regulation of mental states: psychological technologies and diagnostics*. Kazan, 2013. (In Russ.). [Габдреева Г.Ш., Юсупов М.Г. *Саморегуляция психических состояний: психологические технологии и диагностика*. Казань, 2013]. ISBN: 978-5-9222-0620-4
15. Prohorov AO. *Self-regulation of mental states: phenomenology, mechanisms, patterns*. Moscow, Saratov, 2019. (In Russ.). [Прохоров А.О. *Саморегуляция психических состояний: феноменология, механизмы, закономерности*. Москва, Саратов, 2019]. ISBN: 978-5-4486-0861-2

УДК 616-01

DOI: 10.35693/2500-1388-2022-8-3-220-224



Способ ликвидации дефекта грудной стенки после резекции грудинно-ключичного сочленения

© М.А. Медведчиков-Ардия^{1,2}, Е.А. Кормасов¹, А.С. Бенян¹, С.Д. Родин²¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)²ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова» (Самара, Россия)

Аннотация

Гнойный артрит грудинно-ключичного сочленения требует хирургического лечения. Объем вмешательства зависит от степени его изменений и общего состояния пациента. Образующийся дефект тканей грудной стенки требует оперативного закрытия на реконструктивно-восстановительном этапе. В случае обширной зоны дефекта с дефицитом кожи наиболее целесообразно применение полнослойных лоскутов широчайшей мышцы спины или большой грудной мышцы. В статье представлен опыт лечения пациента с гнойным артритом грудинно-ключичного сочленения. Хирургический подход предусматривал двухэтапность. Продемонстрирована эффективность применения вакуум-ассистированных повязок на первом этапе лечения. На втором, реконструктивно-восстановительном, этапе применена пластика дефекта грудной стенки полнослойным лоскутом большой грудной мышцы на грудной ветви торакоакромиальной артерии. Подробно представлен ход оперативного пособия и лечения в целом.

Ключевые слова: дефект грудной стенки, грудинно-ключичное сочленение, остеомиелит грудины, мышечный лоскут, торакоакромиальная артерия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Медведчиков-Ардия М.А., Кормасов Е.А., Бенян А.С., Родин С.Д. **Способ ликвидации дефекта грудной стенки после резекции грудинно-ключичного сочленения.** Наука и инновации в медицине. 2023;8(3):220-224. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-220-224

Сведения об авторах

Медведчиков-Ардия М.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии ИПО; врач – торакальный хирург; заместитель главного врача по хирургии. ORCID: 0000-0002-8884-1677 E-mail: m.a.medvedchikovardija@samsmu.ru

Кормасов Е.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ИПО. ORCID: 0000-0001-9732-5212 E-mail: e.a.kormasov@samsmu.ru

Бенян А.С. – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии ИПО. ORCID: 0000-0003-4371-7426 E-mail: a.s.benjan@samsmu.ru

Родин С.Д. – канд. мед. наук, заведующий хирургическим гнойным отделением №17. ORCID: 0009-0001-1594-312X E-mail: doctor.ro@yandex.com

Автор для переписки

Медведчиков-Ардия Михаил Александрович

Адрес: ул. Ново-Садовая, 181, кв.102, г. Самара, Россия, 443086. m.a.medvedchikovardija@samsmu.ru

ГКС – грудинно-ключичное сочленение; БГМ – большая грудная мышца.

Рукопись получена: 10.04.2023

Рецензия получена: 10.05.2023

Решение о публикации принято: 11.05.2023

A method for eliminating a chest wall defect after the sternoclavicular joint resection

© Mikhail A. Medvedchikov-Ardiya^{1,2}, Evgenii A. Korymasov¹, Armen S. Benyan¹, Sergei D. Rodin²¹Samara State Medical University (Samara, Russia)²Samara City Clinical Hospital №1 n.a. N.I. Pirogov (Samara, Russia)

Abstract

Purulent arthritis of the sternoclavicular joint requires surgical treatment. The volume of the intervention depends on the degree of the joint's transformation and patient's general condition. The resulting defect of the chest wall tissues requires surgical closure at the reconstructive stage. In case of an extensive defect area with a skin deficiency, it is most advisable to use full-thickness flaps of the latissimus dorsi or pectoralis major muscles.

The article presents a clinical case of a patient operated for purulent arthritis of the sternoclavicular joint. The surgical treatment was planned in two stages. During the first stage, the use of vacuum-assisted dressings demonstrated its effectiveness. The second, reconstructive stage, included plastic surgery for the chest wall defect using a full-thickness flap of the pectoralis major on the thoracic branch of the thoracoacromial artery. The progress of the patient's surgical and general treatment was described in detail.

Keywords: chest wall defect, sternoclavicular joint, sternum osteomyelitis, muscle flap, thoracoacromial artery.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Medvedchikov-Ardiya MA, Korymasov EA, Benyan AS, Rodin SD. **A method for eliminating a chest wall defect after the sternoclavicular joint resection.** Science and Innovations in Medicine. 2023;8(3):220-224. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-220-224

Information about authors

Mikhail A. Medvedchikov-Ardiya – PhD, thoracic surgeon, deputy Chief Physician of the Thoracic Surgery Department; Associate professor of the Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0002-8884-1677 E-mail: m.a.medvedchikovardija@samsmu.ru

Evgenii A. Korymasov – PhD, Professor, Head of the Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0001-9732-5212 E-mail: e.a.korymasov@samsmu.ru

Armen S. Benyan – PhD, Professor of the Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0003-4371-7426 E-mail: a.s.benjan@samsmu.ru

Sergei D. Rodin – PhD, Head of the Purulent Surgery Department No. 17. ORCID: 0009-0001-1594-312X E-mail: doctor.ro@yandex.com

Corresponding Author

Mikhail A. Medvedchikov-Ardiya

Address: 102 - 181 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443086. m.a.medvedchikovardija@samsmu.ru

Received: 10.04.2023

Revision Received: 10.05.2023

Accepted: 11.05.2023

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекция в области грудинно-ключичного сочленения (ГКС) может быть представлена различными вариантами воспаления: начиная от серозного артрита и инфильтрата окружающих тканей, заканчивая остеомиелитом грудины и ключицы с формированием флегмоны грудной стенки с медиастинитом и эмпиемой плевры [1, 2]. Гнойный артрит ГКС требует хирургического лечения. Объем вмешательства зависит от изменений ГКС и общего состояния пациента. В некоторых ситуациях можно ограничиться артротомией и дренированием сустава на фоне комплексной консервативной терапии [3, 4]. В большинстве случаев для полного подавления воспаления приходится прибегать к удалению ГКС и обширным резекциям костных структур: ключицы/ключиц, грудины, ребра/ребер [5]. Образующийся дефект тканей грудной стенки требует оперативного его закрытия на реконструктивно-восстановительном этапе. Пластика местными тканями возможна при небольших и неглубоких дефектах зоны ГКС. В силу анатомического расположения в качестве пластического материала применяется большая грудная мышца (БГМ) в виде изолированного мышечного лоскута [5, 6].

Вопрос устранения глубоких и обширных дефектов после резекций костных структур в области ГКС остается не до конца решенным. Единого алгоритма хирургической коррекции дефекта грудной стенки не выработано. В случае обширной зоны дефекта с дефицитом кожи наиболее целесообразно применение полнослойных лоскутов широчайшей мышцы спины или большой грудной мышцы [7, 8]. Трудность данных способов пластики связана с риском развития ишемии трансплантата в процессе перемещения, а также с техническими особенностями операции.

В своей практике для ликвидации глубокого и обширного дефекта верхней части грудной стенки нами применен перемещенный полнослойный лоскут БГМ на грудной ветви торакоакромиальной артерии. В представленном клиническом наблюдении описана оригинальная технология оперативного вмешательства. Подобных вариантов операций в литературе при патологии ГКС нами не обнаружено. В результате проведенного лечения отмечен хороший непосредственный и отдаленный результат.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Л., 56 лет, поступил в гнойное хирургическое отделение ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» 15.09.2022 г. в экстренном порядке с жалобами на боль в области левой ключицы и нарастающую слабость в левой руке. Болен в течение четырех суток. Страдает сахарным диабетом 2 типа на протяжении 10 лет, течение заболевания без осложнений, получает инсулинотерапию препаратами длинного и короткого действия. Первоначально 13.09.2022 г. был госпитализирован в неврологическое отделение с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. Этот диагноз был исключен. На фоне проводимого лечения на протяжении двух суток боль в области левой ключицы не уменьшалась, появилась лихорадка до 37,7°C. При поступлении состояние средней тяжести. Определяется отек в области левого ГКС, сглаженность яремной впадины, незначительная гиперемия кожи, локальная боль

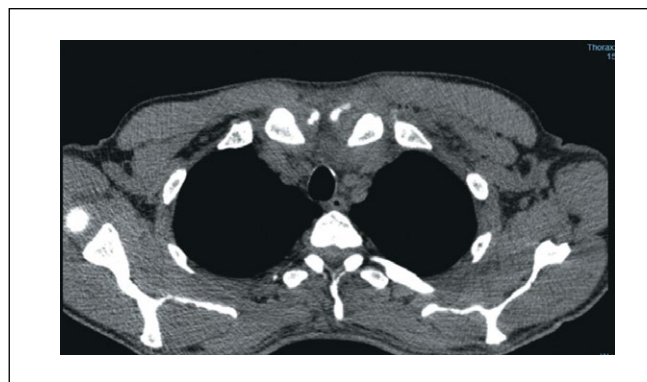


Рисунок 1. Компьютерная томограмма груди. В области левого грудинно-ключичного сочленения определяются жидкость и воздух.

Figure 1. Chest computed tomography. Fluid and air are visualized in the left sternoclavicular joint area.



Рисунок 2. Вид передней грудной стенки пациента с вакуум-ассистированной повязкой.

Figure 2. The anterior chest wall view of a patient with a vacuum-assisted dressing.

и гипертермия. На компьютерных томограммах выявлена инфильтрация тканей области левого ГКС, жидкость и воздух вокруг грудинного конца левой ключицы (**рисунок 1**).

Был выставлен клинический диагноз: абсцесс левого грудинно-ключичного сочленения; сахарный диабет 2 типа. В этот же день, 15.09.2022 г., выполнена операция – вскрытие абсцесса области левого грудинно-ключичного сочленения. В послеоперационном периоде отек тканей несколько уменьшился, однако сохранялась лихорадка до 37,6°C и экссудация из раны. В анализе крови: лейкоциты – $10,1 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 111 г/л, эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $342 \times 10^9/\text{л}$, уровень С-реактивного белка 28 мг/л, глюкоза – 10 ммоль/л.

После некоторой стабилизации состояния 20.09.2022 г. больному выполнена операция – резекция левой ключицы, рукоятки грудины, I ребра слева, вскрытие переднего средостения, дренирование флегмоны грудной стенки. 21.09.2022 г. наложена вакуум-ассистированная повязка в переменном режиме с уровнями отрицательного давления -120 мм рт. ст. и -90 мм рт. ст. продолжительностью по 3 минуты каждый (**рисунок 2**).



Рисунок 3. Вид раны грудной стенки после вакуум-ассистированных повязок.

Figure 3. View of the chest wall wound after vacuum-assisted dressings.

Смену повязки осуществляли через каждые 3 дня. Микробиологическое исследование из раны выявило *Staphylococcus aureus* 10^6 КОЕ/г. Назначен меропенем по 1,0 г 3 раза в сутки внутривенно, согласно результатам антибиотикограммы. Гистологическое исследование костных фрагментов грудины выявило признаки острого остеомиелита. Контрольное микробиологическое исследование на седьмые сутки от начала вакуумной терапии раны показало снижение микробной обсемененности до 10^2 КОЕ/г. Всего выполнено 3 замены вакуум-ассистированной повязки. Экссудация из раны прекратилась, появились активные грануляции (**рисунок 3**).

С целью предоперационного планирования выполнено цветное доплеровское картирование левой торакоакромиальной артерии, намечена линия ее проекции на грудную стенку. 05.10.2022 г. пациенту выполнена реконструктивно-восстановительная операция: пластика грудной стенки полнослойным кожно-подкожно-фасциально-мышечным лоскутом на грудной ветви торакоакромиальной артерии.



Рисунок 4. Интраоперационное фото. Произведена разметка операционного поля.

Figure 4. Intraoperative photo. The marking of the operating field.



Рисунок 5. Интраоперационное фото. Сформирован полнослойный лоскут.

Figure 5. Intraoperative photo. Full thickness flap formed.

Приводим ход операции. Осуществлена разметка операционного поля с целью проектирования формирования будущего полнослойного лоскута (**рисунок 4**).

Выполнено иссечение краев раны и грануляционной ткани. При ревизии раны выявлены секвестры в области рукоятки грудины по левому ее краю. С помощью долота и молотка выполнена остеотомия рукоятки грудины. Образованный дефект имеет размеры: 14 см x 12 см, глубина 4,5 см. Дном раны является грудная фасция и париетальная плевра. В проекции левой торакоакромиальной артерии произведен разрез кожи от середины левой ключицы до III ребра. Далее на протяжении IV–VI межреберий медиально



Рисунок 6. Интраоперационное фото. Сформированный полнослойный лоскут перемещен в дефект грудной стенки.

Figure 6. Intraoperative photo. The formed full-thickness flap was moved to the defect of the chest wall.



Рисунок 7. Интраоперационное фото. Окончательный вид передней грудной стенки после операции.

Figure 7. Intraoperative photo. The final view of the anterior chest wall after surgery.

от срединно-ключичной линии сформирован овальной формы кожный лоскут, размеры которого соответствуют размеру дефекта кожи в области левого ГКС (**рисунок 5**).

Основанием кожного лоскута является левая БГМ, которая отсечена от передней грудной стенки, при этом сохранена анатомическая целостность с кожной частью лоскута. Затем часть БГМ с грудной ветвью торакоакромиальной артерии мобилизована от грудной стенки до ключицы. Сформированный полнослойный кожно-подкожно-фасциально-мышечный лоскут после отделения перемещен в дефект грудной стенки через тоннель в подкожной клетчатке (**рисунок 6**).

Ретропекторальное пространство дренировано перфорированной трубкой диаметром 4 мм. Край БГМ в области забора лоскута сшиты непрерывным швом рассасывающейся нитью. Наложены узловые швы на кожу. Также установлен перфорированный дренаж по Редону на дно раны грудной стенки. Мышечная часть перемещенного лоскута



Рисунок 8. Вид передней грудной стенки пациента через 5 месяцев после операции.

Figure 8. Photo of the anterior chest wall of the patient 5 months after surgery.

фиксирована узловыми рассасывающимися лигатурами к грудной фасции. Мобилизованы края раны в области дефекта. Наложен степлерный шов на кожу (**рисунок 7**). Продолжительность операции составила 130 минут.

В послеоперационном периоде пациенту проводилось 5 сеансов гипербарической оксигенации. На вторые сутки после операции выполнено контрольное ультразвуковое исследование торакоакромиальной артерии слева. Кровоток достаточный. Трансплантат жизнеспособный, без признаков дефицита кровоснабжения. Дренажи из раны удалены на третьи сутки. Швы сняты на двенадцатые сутки. Заживление первичным натяжением. Пациент выписан 17.10.2022 г. в удовлетворительном состоянии. Осмотрен через 2 и 5 месяцев после операции (**рисунок 8**): состояние удовлетворительное, качеством жизни доволен, ограниченный в движениях левой верхней конечности не отмечает. Компьютерная томография области операции не выявила рецидива остеомиелита, мышечный лоскут адекватно и полностью замещает резецированную костную ткань.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Изолированные или полнослойные мышечные лоскуты являются востребованным пластическим материалом, который должен быть использован хирургом для устранения дефекта грудной стенки после обширных зон резекций [9]. Традиционно применяемый для пластики торакодорзальный лоскут позволяет получать хорошие результаты [10]. Однако трудность его применения заключается в необходимости поворота пациента во время операции. К тому же расстояние от места формирования лоскута до его новой локализации достаточно протяженное, что создает предпосылки для потенциального снижения скорости кровотока в питающей артерии. Лоскут БГМ может быть оптимальным вариантом для закрытия обширных дефектов. В настоящее время имеется несколько вариантов применения изолированных мышечных лоскутов БГМ для устранения дефектов грудной стенки после резекции ГКС. J. Ороку-Агуеман et al. провели анализ и систематизацию всех возможных изолированных мышечных пластик лоскутами БГМ. Так, они выделяют 5 видов. Принципиальными между ними различиями являются: источник кровоснабжения – грудная ветвь торакоакромиальной артерии или перфорантные ветви внутренней грудной артерии; место пересечения мышечных волокон, отсоединение их от мест фиксации к костным структурам [11]. Важным условием применения изолированных мышечных лоскутов является отсутствие дефицита кожи в области операции. При обширных и глубоких дефектах грудной стенки мышечная ткань может заполнить зону дефекта и устранить остаточную полость. Однако выделение и перемещение полнослойных лоскутов выглядит предпочтительней, так как создаются благоприятные условия для ушивания кожи без натяжения швов за счет кожной части трансплантата [приоритет заявки на изобретение №2022124837 от 21.09.2022]. Свободная пластика дефекта после резекции ГКС кожно-мышечными лоскутами теоретически возможна, но в условиях инфекционного процесса, пусть и купированного, сохраняется высокий риск тромбоза и последующего некроза трансплантата. Сложная микрохирургическая техника также удлиняет время операции. Таким образом, в случае обширного дефекта, особенно в условиях дефицита

кожи, целесообразно применение полнослойных лоскутов на питающих артериальных сосудах. Такие лоскуты обладают надежным осевым кровоснабжением. Они имеют объем, необходимый для устранения обширных и глубоких дефектов, достаточно мобильны и хорошо сопоставимы с краями раневого дефекта [13]. В то же время полнослойный лоскут БГМ на грудной ветви торакоакромиальной артерии имеет и другие преимущества: близость зоны его формирования к раневому дефекту, меньшее расстояние для перемещения и отсутствие необходимости в повороте пациента.

Представленное клиническое наблюдение подтверждает целесообразность и эффективность двухэтапной тактики лечения пациента с инфекционным процессом в области грудины и ГКС. Кроме того, данная история болезни показывает, что успешное лечение пациентов с патологией костных структур на уровне грудной стенки на сегодняшний день невозможно без применения вакуум-ассистированных повязок на этапе купирования инфекционного процесса.

■ ВЫВОДЫ

Тактика лечения гнойных заболеваний грудной стенки с вовлечением костных структур должна быть разделена на этапы. Успех второго, реконструктивно-восстановительного, этапа зависит от эффективности первого, направленного на купирование острого гнойного воспаления. Оптимальным вариантом пластики дефекта грудной стенки является применение аутологичных тканей, в частности мышечных лоскутов. При обширных дефектах грудной стенки, особенно при дефиците кожи, можно рекомендовать к применению полнослойный кожно-подкожно-фасциально-мышечный лоскут большой грудной мышцы на торакоакромиальной артерии, который может служить хорошей альтернативой торакодорзальному лоскуту.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ross JJ, Shamsuddin H. Sternoclavicular septic arthritis: review of 180 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(3):139-148. doi: 10.1097/01.md.0000126761.83417.29
2. Kuhtin O, Schmidt-Rohlfing B, Dittrich M, et al. Treatment Strategies for Septic Arthritis of the Sternoclavicular Joint. *Zentralbl Chir*. 2015;140(1):16-21. doi: 10.1055/s-0034-1382922
3. Abu Arab W, Khadrugui I, Echavé V, et al. Surgical management of sternoclavicular joint infection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(3):630-4. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.12.037
4. Othman S, Elfanagely O, Azoury SC, et al. A multi-institutional analysis of sternoclavicular joint coverage following osteomyelitis. *Arch Plast Surg*. 2020;47(5):460-466. doi: 10.5999/aps.2020.00717
5. Ali B, Petersen TR, Shetty A, et al. Muscle flaps for sternoclavicular joint septic arthritis. *J Plast Surg Hand Surg*. 2021;55(3):162-166. doi: 10.1080/2000656X.2020.1856672
6. Opoku-Agyeman J, Perez S, Behnam A, Matera D. Reconstruction of sternoclavicular defect with completely detached pectoralis major flap. *J Surg Case Rep*. 2019;2019(4):rjz122. doi: 10.1093/jscr/rjz122
7. Dast S, Berna P, Qasemyar Q, Sinna R. A new option for autologous anterior chest wall reconstruction: the composite thoracodorsal artery perforator flap. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):e67-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.003
8. Ali B, Shetty A, Qeadan F, Demas C, Schwartz JD. Sternoclavicular Joint Infections: Improved Outcomes With Myocutaneous Flaps. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;32(2):369-376. doi: 10.1053/j.semtcvs.2019.12.007
9. Medvedchikov-Ardiia MA, Korymasov EA, Benyan AS. Application of the skin-subcutaneous-fascialmuscular flap on the superior epigastric artery to close the defect of the anterior chest wall. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(3):76-80. (In Russ.). [Медведчиков-Ардия М.А., Корымасов Е.А., Беньян А.С. Применение кожно-подкожно-фасциально-мышечного лоскута на верхней надчревной артерии для закрытия дефекта передней грудной стенки. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2022;181(3):76-80]. doi: 10.24884/0042-4625-2022-181-3-76-80
10. Spindler N, Kade S, Spiegl U, et al. Deep sternal wound infection – latissimus dorsi flap is a reliable option for reconstruction of the thoracic wall. *BMC Surg*. 2019;19(1):173. doi: 10.1186/s12893-019-0631-4
11. Opoku-Agyeman J, Matera D, Simone J. Surgical configurations of the pectoralis major flap for reconstruction of sternoclavicular defects: a systematic review and new classification of described techniques. *BMC Surg*. 2019;19(1):136. doi: 10.1186/s12893-019-0604-7
12. Malathi L, Das S, Nair JTK, Rajappan A. Chest wall reconstruction: success of a team approach-a 12-year experience from a tertiary care institution. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;36(1):44-51. doi: 10.1007/s12055-019-00841-y
13. Jo GY, Ki SH. Analysis of the Chest Wall Reconstruction Methods after Malignant Tumor Resection. *Arch Plast Surg*. 2023;50(1):10-16. doi: 10.1055/s-0042-1760290