

Ударно-волновая терапия в кардиологии: комментарий

С.В. Яргин

*Российский университет дружбы народов
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*

Резюме

Доказательства в пользу эффективности ударно-волновой терапии в кардиологии получены главным образом в небольших неконтролируемых исследованиях. Эксперименты имели относительно малую продолжительность. Терапевтическое действие ударно-волновой терапии при ишемической болезни сердца объясняют улучшением перфузии миокарда и ангиогенезом под действием в основном факторов роста семейства VEGF. Роль VEGF при болезнях сердца и атеросклерозе неоднозначна; наряду с полезным эффектом возможно усиление клеточной пролиферации и фиброза. Ударная волна вызывает в тканях кавитацию и сдвиговое напряжение мембранных структур. Резистентность кардиомиоцитов в условиях ишемии понижена. Эффекты ударно-волновой терапии могут быть кратковременными и реактивными по своей природе. Долгосрочные последствия многократных процедур изучены недостаточно. Клинические улучшения, по крайней мере частично, обусловлены эффектом плацебо. Плацебо-терапия благоприятна для некоторых больных, однако по определению должна быть безвредной. В заключение, клиническим исследованиям с привлечением больших контингентов пациентов должны предшествовать эксперименты с длительными сроками наблюдения. Однако некоторые возможные поздние изменения, такие как васкуляризация и нестабильность атеросклеротических бляшек, едва ли можно воспроизвести в экспериментах. Средствами решения проблемы могли бы стать исследования на животных со сравнением средней продолжительности жизни в опытной и контрольной группах.

Ключевые слова: ударно-волновая терапия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Яргин С.В., e-mail: sjargin@mail.ru

Для цитирования: Яргин С.В. Ударно-волновая терапия в кардиологии: комментарий. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (3): 4–9. doi: 10.15372/SSMJ20200301

Shock wave therapy in cardiology: a commentary

S.V. Jargin

*Peoples' Friendship University of Russia
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6*

Abstract

The evidences in favor of efficiency of shock-wave in ischemic heart disease therapy are originated mainly from small, uncontrolled observational studies. The experiments have relatively short duration. The shock-wave therapy benefits for ischemic heart disease have been explained by heightened myocardial perfusion and angiogenesis attributed among others to activation of vascular endothelial growth factors of the VEGF group. The role of VEGF in heart diseases and atherosclerosis is ambivalent; along with potential benefit it may contribute to fibrosis. A shock wave induces tissue cavitation and shear stress to membranes. The vulnerability of cardiac muscle cells under conditions of ischemia is increased. Additional damage may contribute to the cell loss. Reported effects of shock-wave treatment may be transient and reactive in their nature. Clinical improvements in humans are caused, at least in part, by the placebo effect. Placebo therapy is beneficial for some patients; however, placebo must be harmless by definition. In conclusion, animal experiments with a longer follow-up are needed prior to the initiation of clinical research with large cohorts of patients. However, some possible late outcomes such as increased vascularization of atherosclerotic plaques and their instability cannot be reliably reproduced in experiments. A promising approach to the evaluation of net harm or benefit could be lifelong animal experiments with comparisons of average life span between test and control groups.

Key words: shock wave therapy; ischemic heart disease; angina pectoris.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author: Jargin S.V., e-mail: sjargin@mail.ru

Citation: Jargin S.V. Shock wave therapy in cardiology: a commentary. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 4–9. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200301

Введение

Терапевтический потенциал кардиологической ударно-волновой терапии (КУВТ) был впервые показан при экспериментальной хронической ишемии миокарда у свиней: после КУВТ было отмечено увеличение фракции выброса левого желудочка, регионального кровотока и плотности капиллярного русла в зоне ишемии [1]. Аналогичные результаты получены на свиньях с моделированием инфаркта миокарда и ишемии-реперфузии [2–4]. Однако высказывались сомнения в том, что результаты экспериментов на свиньях продолжительностью 4 недели репрезентативны в отношении больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) [5]. Другие экспериментальные исследования также были непродолжительными [6, 7]. Сообщения о клиническом использовании КУВТ основаны на наблюдениях небольших групп больных на поздних стадиях ИБС. Качество клинических исследований расценивается в целом как невысокое, результаты разноречивы [8–11]. Между тем в интернете можно встретить рекомендации использования КУВТ для лечения хронической ИБС и инфаркта миокарда. В некоторых публикациях не исключена роль конфликта интересов. В данных обстоятельствах увеличивается значение теоретических соображений [12, 13].

Благоприятное действие КУВТ связывают с интенсификацией кровотока и роста микрососудов в зоне ишемии, усиление кровотока объясняют повышенным образованием в тканях монооксида азота (NO) [8–10]. NO оказывает сосудорасширяющее действие, однако время его полураспада в живых тканях составляет всего несколько секунд [14], т.е. эффект не может быть продолжительным. Образование микрососудов объясняют активацией факторов роста, преимущественно семейства VEGF [6, 9, 10]. Однако роль VEGF при атеросклерозе и ИБС неоднозначна. Сообщалось, что VEGF вместе с другими факторами роста стимулирует пролиферацию фибробластов, гладкомышечных и других клеток мезенхимального происхождения, что может способствовать развитию фиброза и атеросклероза [15, 16]. Получены свидетельства участия VEGF в процессах атерогенеза [16]. Предполагается,

что VEGF может привлекать клетки воспалительного инфильтрата и усиливать васкуляризацию бляшек, способствуя тем самым их нестабильности [17, 18]. У пациентов с атеросклерозом показана ассоциация между повышенным уровнем VEGF плазмы крови и риском сердечных событий [18, 19]. В литературе отмечалось, что надежды на терапевтическое действие ангиогенных факторов при ИБС в целом не оправдываются [20]. Теоретически польза от роста микрососудов в зоне ишемии представляется сомнительной, поскольку ишемия обычно вызывается обструкцией относительно крупных сосудов эпикарда, причем сужение располагается проксимально по отношению к фокусу ишемии.

Ударная волна – это физическое воздействие, которое вызывает кавитацию и сдвиговое напряжение мембранных структур [9, 21]. Важно знать, при каких количественных характеристиках КУВТ (пиковое давление, плотность потока энергии) появляется риск повреждения миокарда. Клеточная регенерация миокарда выходит за рамки настоящей статьи; во всяком случае, ее возможности ограничены. При ишемии резистентность кардиомиоцитов снижается, дополнительное воздействие может способствовать дистрофическим изменениям и апоптозу мышечных клеток [22]. Пиковое давление в зоне воздействия КУВТ составляет в среднем около 10 мПа, его максимальные значения приблизительно равны 25 мПа [23]. Согласно [24], «терапевтическое действие на ткани и органы оказывают ударно-волновые импульсы... в пределах от 3 до 20 МПа». Для сравнения: повреждения цитоскелета в клеточных культурах возникают под действием волн с пиковым давлением 16 мПа [25]. Уровень около 5 мПа расценивался как пороговый для кровоизлияний в почки у мышей, тогда как выраженные кровоизлияния в корковом и мозговом веществе развиваются после воздействия волн с пиковым давлением более 15 мПа [26]. Ударная волна с пиковым давлением около 10 мПа вызывала легочные кровоизлияния у собак [27]. Физические характеристики применявшейся КУВТ указаны не во всех работах [8, 9]. В исследовании [10] использовалась плотность потока энергии (energy flux density) 0,09 мДж/мм², также как и в работе [28] (в сочетании с пиковым давлением 10 мПа).

Подобные значения приводятся в других источниках [21, 23, 29–31]. В эксперименте на крысах с использованием КУВТ с плотностью потока энергии $0,09 \text{ мДж/мм}^2$ оценочный показатель ультраструктурных изменений миокарда составил в опытной и контрольной группах соответственно $2,42 \pm 1,009$ и $1,39 \pm 0,982$ ($p = 0,103$) [32]. Можно услышать возражение, что морфологических признаков повреждения миокарда после КУВТ на экспериментальном материале не находят [29]. Следует подчеркнуть, что повреждения ультраструктур (клеточных мембран, цитоскелета) на светооптическом уровне могут быть не видны.

Наблюдаемые после КУВТ гиперемия и ангиогенез, активация факторов роста и других медиаторных систем, возможно, представляют собой проявления репаративной реакции после повреждений на ультраструктурном уровне. При недостаточной клеточной регенерации многократное повреждение и репарация могут вести к апоптозу кардиомиоцитов и постепенному развитию склероза стромы. Изменения такого рода станут заметными при микроскопическом исследовании относительно поздно, выявить их можно только при сравнении с контролем. Например, интерстициальный фиброз на экспериментальном материале можно оценивать с помощью морфометрии. Некоторые возможные изменения (артериосклероз, атерогенез, васкуляризация и нестабильность атеросклеротических бляшек) установить в эксперименте трудно или невозможно. Наконец, определенные методы исследования сами по себе сопряжены с риском. Например, в работах [8, 10] однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) выполнялась дважды у каждого пациента как в опытной, так и в контрольной группе. Средняя эффективная доза ионизирующего облучения при различных вариантах ОЭКТ составляет около 7 мЗв [33]. В статьях [8–10] дозы не указаны.

Нужно также упомянуть эффект плацебо. Облегчение субъективной симптоматики ИБС у больных рефрактерной стенокардией в отсутствие положительной динамики количественных показателей рассматривалось как доказательство эффекта плацебо при КУВТ [34]. Однако пока не исключены неблагоприятные поздние изменения, КУВТ не может считаться плацебо-терапией ИБС: препараты и методы лечения с использованием эффекта плацебо, но с неизвестными побочными эффектами, называют псевдоплацебо [35]. В работе [21] имеется утверждение: «При этом заявлено, что максимальный эффект от терапии наблюдается через 3–6 мес. после окончания курса лечения и положительный эффект КУВТ сохраняется в течение 5 лет» со ссылкой [36]. Со-

ответствующую публикацию найти не удалось; возможно, речь идет о конференции [36]. Теоретически благоприятное действие КУВТ можно представить себе как гормезисный эффект [37, 38]. Однако в условиях ишемии даже слабое дополнительное воздействие может усилить повреждение. Очевидно, что концепция гормезиса в данном случае неприменима без достоверного экспериментального подтверждения. Однако продолжать исследования имеет смысл только в том случае, если есть возможность обеспечить их независимость от конфликта интересов. Отметим также *publication bias* – преимущественную публикацию статей с положительными результатами, а также маркетинг лекарственных препаратов и методов лечения без доказанной эффективности [39]. Как отмечалось выше, в этих условиях возрастает значение теоретических аргументов.

Заключение

Терапевтические эффекты КУВТ (улучшение функции левого желудочка, перфузии миокарда и др.) [31, 40] могут иметь неспецифическую реактивную природу. Долгосрочные последствия многократных процедур КУВТ остаются недостаточно изученными. По мнению автора, клиническим исследованиям с привлечением больших контингентов больных должны предшествовать исследования на животных с длительными сроками наблюдения. Средством решения проблемы могли бы стать эксперименты со сравнением средней продолжительности жизни в опытной и контрольной группах. Подобные эксперименты допустимы с позиций этики и позволяют объективно оценивать суммарное полезное или вредное действие изучаемого фактора. По физическим характеристикам КУВТ в экспериментальных исследованиях должна быть сравнимой с методикой, применяемой в клинике.

Список литературы / References

1. Nishida T., Shimokawa H., Oi K., Tatewaki H., Uwatoku T., Abe K., Matsumoto Y., Kajihara N., Eto M., Matsuda T., Yasui H., Takeshita A., Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs *in vivo*. *Circulation*. 2004; 110 (19): 3055–3061. doi: 10.1161/01.CIR.0000148849.51177.97
2. Ito Y., Ito K., Shiroto T., Tsuburaya R., Yi G.J., Takeda M., Fukumoto Y., Yasuda S., Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs *in vivo*. *Coron. Artery Dis*. 2010; 21 (5): 304–311. doi: 10.1097/mca.0b013e32833a6c62

3. Nazer B., Gerstenfeld E.P., Hata A., Crum L.A., Matula T.J. Cardiovascular applications of therapeutic ultrasound. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2014; 39 (3): 287–294. doi: 10.1007/s10840-013-9845-z
4. Uwatoku T., Ito K., Abe K., Oi K., Hizume T., Sunagawa K., Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron. Artery. Dis.* 2007; 18 (5): 397–404. doi: 10.1097/MCA.0b013e328089f19b
5. Slikkerveer J., de Boer K., Robbers L.F., van Rossum A.C., Kamp O. Evaluation of extracorporeal shock wave therapy for refractory angina pectoris with quantitative analysis using cardiac magnetic resonance imaging: a short communication. *Neth. Heart J.* 2016; 24 (5): 319–325. doi: 10.1007/s12471-016-0825-7
6. Ito K., Fukumoto Y., Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2011; 11 (5): 295–302. doi: 10.2165/11592760-000000000-00000
7. Gollmann-Tepeköylü C., Lobenwein D., Theurl M., Primessnig U., Lener D., Kirchmair E., Mathes W., Graber M., Pözl L., An A., Koziel K., Pechriggl E., Voelkl J., Paulus P., Schaden W., Grimm M., Kirchmair R., Holfeld J. Shock wave therapy improves cardiac function in a model of chronic ischemic heart failure: Evidence for a mechanism involving vegf signaling and the extracellular matrix. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (20): e010025. doi: 10.1161/JAHA.118.010025
8. Čelutkienė J., Burneikaitė G., Shkolnik E., Jakutis G., Vajauskas D., Čerlinskaitė K., Zuoziene G., Petrauskienė B., Purnaitė R., Komiagiene R., Butkuvienė I., Steponienienė R., Misiūra J., Laucevičius A. The effect of cardiac shock wave therapy on myocardial function and perfusion in the randomized, triple-blind, sham-procedure controlled study. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2019; 17 (1): 13. doi: 10.1186/s12947-019-0163-1
9. Burneikaitė G., Shkolnik E., Čelutkienė J., Zuoziene G., Butkuvienė I., Petrauskienė B., Šerpytis P., Laucevičius A., Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2017; 15 (1): 11. doi: 10.1186/s12947-017-0102-y
10. Shkolnik E., Burneikaite G., Celutkiene J., Scherbak M., Zuoziene G., Petrauskiene B., Trush E., Laucevicius A., Vasyuk Y. Efficacy of cardiac shock wave therapy in patients with stable angina: The design of randomized, triple blind, sham-procedure controlled study. *Anatol. J. Cardiol.* 2018; 19 (2): 100–109. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.8023
11. Wang J., Zhou C., Liu L., Pan X., Guo T. Clinical effect of cardiac shock wave therapy on patients with ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015; 45 (12): 1270–1285. doi: 10.1111/eci.12546
12. Jargin S.V. Shock wave therapy of ischemic heart disease in the light of general pathology. *Int. J. Cardiol.* 2010; 144 (1): 116–117. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.198
13. Яргин С.В. Ударно-волновая терапия стенокардии с позиций общей патологии. *Кардиология.* 2010; 50 (6): 75–76.
14. Jargin S.V. Shock-wave therapy of angina pectoris from positions of general pathology. *Kardiologiya = Cardiology.* 2010; 50 (6): 75–76. [In Russian].
15. Ignarro L.J. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension.* 1990; 16 (5): 477–483. doi: 10.1161/01.hyp.16.5.477
16. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. *Circulation.* 2005; 112 (9): 1248–1250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566166
17. Laakkonen J.P., Lähteenvuo J., Jauhiainen S., Heikura T., Ylä-Herttua S. Beyond endothelial cells: Vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. *Vascul. Pharmacol.* 2019; 112: 91–101. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.005
18. Chen F., Eriksson P., Kimura T., Herzfeld I., Valen G. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque. *Coron. Artery Dis.* 2005; 16 (3): 191–197. doi: 10.1097/00019501-200505000-00009
19. Azimi-Nezhad M. Vascular endothelial growth factor from embryonic status to cardiovascular pathology. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2014; 2 (2): 59–69.
20. Heesch C., Dimmeler S., Hamm C.W., Borsma E., Zeiher A.M., Simoons M.L.; on Behalf of the CAPTURE (c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable REfractory angina) Investigators. Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 107 (4): 524–530. doi: 10.1161/01.cir.0000048183.37648.1a
21. Testa U., Pannitteri G., Condorelli G.L. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine. *J. Cardiovasc. Med.* 2008; 9 (12): 1190–1221. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283117d37
22. Габрусенко С.А., Малахов В.В., Шитов В.Н., Санкова А.Н., Сергиенко В.Б., Масенко В.П., Кухарчук В.В. Опыт применения лечебного метода кардиологической ударно-волновой терапии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2013; (5): 20–26.
23. Gabrusenko S.A., Malakhov V.V., Shitov V.N., Sankova A.N., Sergienko V.B., Masenko V.P., Kukharчук V.V. An experience of the use of a curative method of cardiac shock wave therapy in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya = Cardiology.* 2013; (5): 20–26. [In Russian].
24. Baroldi G. Myocardial cell death, including ischemic heart disease and its complications. In: *Cardiovascular pathology*. Eds. M.D. Silver, A.I. Gotlieb, F.J. Schoen. New York: Churchill Livingstone, 2001; 198–255.

23. Зеленин Г.Б. Новый перспективный метод неинвазивного лечения ишемической болезни сердца – импульсно-волновая терапия. *Здравоохранение*. 2007; (9): 172–178.

Zelenin G.B. Shock wave therapy: a new perspective non-invasive treatment of ischemic heart disease. *Zdravookhranenie = Healthcare*. 2007; (9): 172–178. [In Russian].

24. Гарилевич Б.А., Семенов А.А., Гуревич К.Г., Нагорнев С.Н., Радченко С.Н., Пузырева Г.А. Ударно-волновая терапия: состояние проблемы и возможности применения в клинической практике. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2017; (3): 11–18. doi: 10.21626/vestnik/2017-3/02

Garilevich B.A., Semenov A.A., Gurevich K.G., Nagornev S.N., Radchenko S.N., Puzyreva G.A. Shock-wave therapy: status update on the problem and possibilities of application in clinical practice. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» = Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2017; (3): 11–18. doi: 10.21626/vestnik/2017-3/02

25. Moosavi-Nejad S.F., Hosseini S.H., Satoh M., Takayama K. Shock wave induced cytoskeletal and morphological deformations in a human renal carcinoma cell line. *Cancer Sci*. 2006; 97: 296–304. doi: 10.1111/j.1349-7006.2006.00172.x

26. Mayer R., Schenk E., Child S., Norton S., Cox C., Hartman C., Cox C., Carstensen E. Pressure threshold for shock wave induced renal hemorrhage. *J. Urol*. 1990; 144: 1505–1509. doi: 10.1016/s0022-5347(17)39787-2

27. Delius M., Enders G., Heine G., Stark J., Remberger K., Brendel W. Biological effects of shock waves: lung hemorrhage by shock waves in dogs – pressure dependence. *Ultrasound Med. Biol*. 1987; 13: 61–67. doi: 10.1016/0301-5629(87)90075-5

28. Roessler W., Steinbach P., Seitz R., Hofstaedter F., Wieland W.F. Mechanisms of shockwave action in the human kidney. *J. Endourol*. 1995; 9 (6): 443–448. doi: 10.1089/end.1995.9.443

29. Holfeld J., Zimpfer D., Schaden W., Grimm M. Reply to Sergej V. Jargin: shock wave therapy of ischemic heart disease in the light of general pathology. *Int. J. Cardiol*. 2010; 145 (2): 240–241. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.08.025

30. Щегольков А.М., Юдин В.Е., Будко А.А., Сычев В.В., Коршикова Н.В., Пушкарев Е.П. Ударно-волновая терапия в комплексном лечении и реабилитации больных ишемической болезнью сердца с рефрактерной стенокардией. *Вестн. восстанов. медицины*. 2014; (6): 69–75.

Shchegol'kov A.M., Yudin V.E., Budko A.A., Sychev V.V., Korshikova N.V., Pushkarev E.P. Shock-wave therapy in the complex treatment and rehabilitation of patients with coronary heart disease with refractory angina. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny =*

Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2014; (6): 69–75. [In Russian].

31. Kaller M., Faber L., Bogunovic N., Horstkotte D., Burchert W., Lindner O. Cardiac shock wave therapy and myocardial perfusion in severe coronary artery disease. *Clin. Res. Cardiol*. 2015; 104 (10): 843–849. doi: 10.1007/s00392-015-0853-0

32. Liu B., Zhang Y., Jia N., Lan M., Du L., Zhao D., He Q. Study of the safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy: observation of the ultrastructures in myocardial cells by transmission electron microscopy. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther*. 2018; 23 (1): 79–88. doi: 10.1177/1074248417725877

33. Rausch I., Füchsel F.G., Kuderer C., Hentschel M., Beyer T. Radiation exposure levels of routine SPECT/CT imaging protocols. *Eur. J. Radiol*. 2016; 85 (9): 1627–1636. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.06.022

34. Khattab A.A., Brodersen B., Schuermann-Kuchenbrandt D., Beurich H., Tölg R., Geist V., Schäfer T., Richardt G. Extracorporeal cardiac shock wave therapy: first experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris. *Int. J. Cardiol*. 2007; 121 (1): 84–85. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.08.030

35. Weihrauch T.R. Placebo treatment is effective differently in different diseases – but is it also harmless? A brief synopsis. *Sci. Eng. Ethics*. 2004; 10 (1): 151–155. doi: 10.1007/s11948-004-0072-y

36. Gutersohn A., Caspari T., Erbel R. New non-invasive therapeutic opportunities in the treatment of «refractory» angina and myocardial ischemia: 5 years of clinical experience. *ESC*. 2004; 27 (11): 1341–1381.

37. Jargin S.V. Hormetic use of stress in gerontological interventions requires a cautious approach. *Biogerontology*. 2016; 17 (2): 417–420. doi: 10.1007/s10522-015-9630-8

38. Яргин С.В. О биологическом действии электромагнитного излучения радиочастотного диапазона. *Сиб. науч. мед. журн*. 2019; 39 (5): 52–61. doi: 10.15372/SSMJ20190506

Jargin S.V. On the biological effects of radiofrequency electromagnetic fields. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 52–61. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190506

39. Jargin S.V. Scientific papers and patents on substances with unproven effects. Part 2. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul*. 2019; 13 (3): 160–173. doi: 10.2174/1872211313666190819124752

40. Holfeld J., Zimpfer D., Albrecht-Schgoer K., Stojadinovic A., Paulus P., Dumfarth J., Thomas A., Lobenwein D., Tepeköylü C., Rosenhek R., Schaden W., Kirchmair R., Aharinejad S., Grimm M. Epicardial shock-wave therapy improves ventricular function in a porcine model of ischaemic heart disease. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 2016; 10 (12): 1057–1064. doi: 10.1002/term.1890

Сведения об авторе:

Сергей Вадимович Яргин, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

Information about the author:

Sergei V. Jargin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

Поступила в редакцию 11.02.2020

После доработки 16.04.2020

Принята к публикации 07.05.2020

Received 11.02.2020

Revision received 16.04.2020

Accepted 07.05.2020

Значение иммунодефицитных мышей для экспериментальных и доклинических исследований в онкологии

М.В. Миндарь, Е.А. Лукбанова, С.О. Кит, А.Е. Анисимов, Г.Ю. Егоров, В.Г. Воловик

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Резюме

Важную роль в исследованиях по разработке средств противоопухолевой терапии играют модели *in vivo*, созданные с использованием различных линий мышей. Адекватно выбранная модель позволяет в достаточной степени оценить значимость воздействия изучаемого вещества на молекулярные мишени, ее влияние на рост и жизнеспособность опухоли, а также выявить терапевтическое окно между эффективностью лечения и токсичностью. Ксенотрансплантаты опухолей человека, пересаживаемые иммунодефицитным мышам, представляют собой одну из наиболее востребованных моделей для изучения туморогенеза и эффективности противоопухолевых воздействий. Иммунодефицитный статус животных-реципиентов является обязательным условием для предотвращения отторжения опухолевого материала другого биологического вида. В настоящее время разработано большое количество различных линий мышей, отличающихся различной степенью дефектов иммунной системы, а также имеющих различные фено- и генотипические характеристики. Выбор линии животного для создания модели зависит от задач научного исследования. Успех эксперимента непосредственно зависит от правильного выбора линии экспериментальных животных.

Ключевые слова: онкология, иммунодефицитные мыши, опухолевые модели, ксенографты, пациентоподобные модели, модели рака *in vivo*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Миндарь М.В., e-mail: m.v.mindar@gmail.com

Для цитирования: Миндарь М.В., Лукбанова Е.А., Кит С.О., Анисимов А.Е., Егоров Г.Ю., Воловик В.Г. Значение иммунодефицитных мышей для экспериментальных и доклинических исследований в онкологии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 10–20. doi: 10.15372/SSMJ20200302

Importance of immunodeficient mice for experimental and preclinical studies in oncology

M.V. Mindar, E.A. Lukbanova, S.O. Kit, A.E. Anisimov, G.Yu. Egorov, V.G. Volovik

National Medical Research Centre for Oncology of Minzdrav of Russia
344037, Rostov-on-Don, 14th line, 63

Abstract

In vivo tumor models created in various mouse strains play an important role in studies on antitumor therapies. An adequately selected model allows one to sufficiently assess the significance of the effect of the studied substance on molecular targets, its effect on the growth and viability of the tumor, and also to reveal a therapeutic window between the effectiveness of treatment and toxicity. An appropriately selected model allows an adequate assessment of the significance of the effect of the studied substance on molecular targets, the model's effect on the growth and viability of the tumor, and also detection of a therapeutic window between the treatment effectiveness and toxicity. Xenografts of human tumors transplanted to immunodeficient mice are one of the most popular models for studying tumorigenesis and antitumor effects. Immunodeficiency of animal recipients is the prerequisite to prevent the rejection of tumor material from another biological species. A large number of different mouse strains have been developed, with varying severity of immune system defects and with various phenotypic and genotypic characteristics. The choice of an animal strain for a model creation depends on the research tasks. The success of an experiment directly depends on choosing the correct strain of experimental animals.

Key words: oncology, immunodeficient mice, tumor models, xenografts, patient-derived models, cancer models *in vivo*.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interest.

Correspondence author: Mindar M.V., e-mail: m.v.mindar@gmail.com

Citation: Mindar M.V., Lukbanova E.A., Kit S.O., A.E. Anisimov, Egorov G.Yu., Volovik V.G. Importance of immunodeficient mice for experimental and preclinical studies in oncology. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 10–20. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200302

Введение

В настоящее время существует более 100 противоопухолевых препаратов, однако большинство из них обладает недостаточной эффективностью, а спектр онкологических заболеваний, чувствительных к химиотерапии, ограничен. Следовательно, актуально как изучение природы онкологических заболеваний, так и создание новых противоопухолевых препаратов [1]. Важную роль в экспериментальных исследованиях противоопухолевой терапии играют модели *in vivo*, созданные на различных линиях мышей. Несмотря на достигнутые в этой области успехи, вероятность того, что лекарственное средство будет одобрено для использования в клинике среди онкологических препаратов, меньше, чем в других медицинских областях [2]. Это относительное отсутствие клинического результата связано с тем, что стандартным доклиническим моделям рака *in vivo* не достаёт прогностической значимости. Тем не менее эксперименты на лабораторных грызунах играли и продолжают играть ключевую роль в валидации и продвижении потенциальных лекарств в клинику [3].

Цель данного обзора – описание и систематизация характеристик различных линий иммунодефицитных мышей, наиболее часто упоминающихся в экспериментальных и доклинических исследованиях в области онкологии. Был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной исследованиям патогенеза и терапии злокачественных новообразований (онкологических заболеваний) с использованием иммунодефицитных мышей. Поиск тематических статей осуществлялся в базе данных КиберЛенинка (с применением ключевых слов: иммунодефицитные мыши; Balb/c Nude, SCID, NOD-SCID, NSG, NOG, генетика, онкология, рак, опухолевая модель), а также в базе данных PubMed (использовали ключевые слова: tumor model, cancer, mice, Balb/c Nude, SCID, NOD, NOD-SCID, NSG, NOG, genetics).

Модельные системы для онкологических исследований *in vivo*. Успех доклинического или экспериментального исследования во многом зависит от выбора животных моделей. Адекватно выбранная модель позволяет определить степень воздействия изучаемого вещества на молеку-

лярные мишени, его влияние на рост и жизнеспособность опухоли, а также выявить терапевтическое окно между эффективной и токсичной дозой. Таким образом, становится возможным подтвердить значимость потенциальных терапевтических мишеней, выявить биомаркеры ответа опухоли на воздействие изучаемой субстанции и довести разработку таргетных препаратов до применения в клинике.

В качестве модельных организмов часто используются мыши, так как они обладают рядом преимуществ по сравнению с другими видами экспериментальных животных. К таким преимуществам можно отнести сравнительную простоту содержания и проведения манипуляций. Однако для мышинной модели, как и для любой другой, есть и свои неизбежные ограничения в использовании, такие как укороченная продолжительность жизни, ускоренный метаболизм и многие другие фундаментальные физиологические различия между организмом человека и мыши [3]. Тем не менее за последнее десятилетие наблюдался экспоненциальный рост количества используемых мышинных моделей, и на сегодняшний день в современной экспериментальной онкологии существует их большое разнообразие:

- спонтанные – у животных появляются спонтанные опухоли определенных органов (опухоли печени, молочных желез, легких);

- индуцированные – возникают в результате воздействия химическими веществами, обладающими канцерогенными свойствами;

- трансплантируемые или перевиваемые (сингенные и ксеногенные) – их создают путем инъекции или трансплантации опухолевого материала;

- гуманизированные – предполагают трансплантацию человеческих функционирующих иммунокомпетентных клеток иммунодефицитным животным с опухолью, моделируя таким образом ответ человеческой иммунной системы на опухолевый рост или на тот или иной вид терапии;

- трансгенные – имеют нокаут или сверхэкспрессию целевых генов, применяются для изучения молекулярно-генетических механизмов развития опухолей, роли онкогенов и опухолевых генов-супрессоров.

Подкожные ксенотрансплантаты опухолей человека, пересаживаемые иммунодефицитным

мышам, играли ключевую роль в доклинической фазе испытания вещества в эпоху открытия противораковых цитостатиков и сегодня по-прежнему имеют большое значение в процессе разработки противоопухолевых препаратов. Параллельно с определением эффективности такая модель полезна для оценки фармакокинетики и фармакодинамики препарата, поскольку она представляет собой возобновляемый и легкодоступный источник опухолевых клеток-мишеней человека. Ксенотрансплантация линий человеческих клеток – это хорошо описываемая, легко контролируемая и быстрая с точки зрения временных затрат в эксперименте модель.

Иммунодефицитный статус животных-реципиентов является обязательным условием для предотвращения отторжения опухолевого материала другого биологического вида, в связи с чем в настоящее время разработано большое количество различных линий мышей, характеризующихся различной степенью дефектов иммунной системы [1, 4]. Понимание особенностей и важных черт той или иной линии экспериментальных животных позволяет правильно выбрать объект для создания адекватной опухолевой модели, учитывая при этом ее преимущества и ограничения. В настоящее время существует множество линейных животных, полученных для реализации самых разнообразных научных задач. Помимо этого наблюдается тенденция к увеличению количества линий лабораторных грызунов в связи с развитием генной инженерии, благодаря чему можно переносить необходимые для изучения мутации на подходящий генетический фон, тем самым создавая все больше новых вариаций для моделирования заболевания.

Мыши линии *Balb/c nude*. Мыши линии *Balb/c nude* были открыты в 1962 г. доктором Н.Р. Гирстом, работающим в вирусологической лаборатории в больнице Глазго (Шотландия). Доктор Гирст обнаружил в инбредной популяции мышей-альбиносов мышат с отсутствием волосяного покрова, что вызвало предположение о наличии у них мутации. Характеристики данных мышат были отправлены в Институт генетики животных в Эдинбурге (Шотландия), где была создана племенная колония животных с целью наблюдения и изучения причин мутации. После тщательного генетического анализа были описаны более подробные характеристики данной линии. С 1968 г., когда голые мыши стали известны как бестимусные животные, интерес к ним неуклонно растет [5].

Фенотип. Основной фенотипический признак этой линии – отсутствие шерсти. У мышей

nude имеются дефектные волосяные фолликулы, ввиду чего волосяной покров не может нормально развиваться. Также важной особенностью является то, что у животных этой линии имеющийся зачаток тимуса не созревает в полноценно функционирующую вилочковую железу. Следовательно, мыши имеют дефицит функционально активных Т-клеток и отличаются неполноценностью Т-клеточного иммунитета, который ответственен за уничтожение инфицированных вирусами или опухолевых клеток, а также реакцию отторжения трансплантата хозяином [6]. Вследствие дефекта активности хелперных Т-клеток гуморальный ответ на антигены в основном ограничивается выработкой IgM. Однако некоторые функционально активные Т-клетки могут быть обнаружены в небольших количествах у взрослых мышей [5, 6].

Кроме того, согласно данным [7], гомозиготные самки *Balb/c nude* плохо поддаются размножению вследствие пониженной фертильности и короткого репродуктивного периода (начинается в 2,5 месяца и заканчивается в 4 месяца), также они имеют недоразвитые молочные железы и не могут выкармливать потомство. В связи с этим для получения потомства с фенотипом *nude* принято скрещивать гетерозиготных самок и гомозиготных самцов [8]. Гетерозиготные особи фенотипически отличаются от гомозигот тем, что имеют волосяной покров. Ранее считалось, что гетерозиготы имеют нормальную иммунную систему, но позже выяснилось, что для них характерно уменьшение количества стволовых клеток костного мозга и снижение массы тимуса [5].

Генетические особенности. Делеция одной базовой пары (G) в экзоне 3 гена *Foxn1* приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременному возникновению стоп-кодона. Ген *Foxn1* является представителем класса транскрипционных факторов *forkhead/winged-helix*, экспрессируемых в эпителиальных клетках тимуса и кожи [9]. Его экспрессия ассоциирована с нормальным ростом и дифференцировкой кератиноцитов, а также развитием волос. Продукт гена *Foxn1* также действует как регулятор процесса заживления ран на коже, участвуя в реэпителизации и в процессе эпителиально-мезенхимального перехода на ранней стадии заживления. Мутация с потерей функции у *Foxn1* реализуется в фенотипе *nude* у мышей, крыс и человека [5]. Также интересен факт, что у человека гомозиготная мутация в гене *Foxn1* вызывает Т-клеточный иммунодефицит, врожденную алопецию и дистрофию ногтей [9].

Мыши линии *SCID*. Мыши линии *SCID* (*severe combined immunodeficiency*) были получены в 1983 г. в результате спонтанной мутации

в гене *Prkdc* у белых мышей линии С.В-17 [5, 10]. После данного открытия была целенаправленно произведена мутация в гене *Rag2*, на фоне которой получили первую генетически модифицированную мышью, обладающую дефектным адаптивным иммунитетом [11]. Помимо мышей линии С.В-17, в качестве генетического фона для формирования фенотипа *scid* используются мыши линии С57Bl/6, для чего в геноме животных инициируются мутации, обеспечивающие необходимый фенотип [12].

Фенотип. Для животных всех линий с мутацией в гене *Prkdc* отмечается отсутствие функционально активных В- и Т-клеток, лимфопения, гипогаммаглобулинемия, но остается нормальное кроветворное микроокружение. Развитие Т-лимфоцитов останавливается на стадии незрелых тимоцитов CD4-CD8⁻, а созревание В-лимфоцитов задерживается на стадии про-В-лимфоцитов. Селезенка и тимус у мышей с мутацией в гене *Prkdc* меньше, чем у особей дикого типа [13]. Тимус, лимфатические узлы и селезеночные фолликулы практически лишены лимфоцитов. Практически не детектируются иммуноглобулины различных классов, однако в некоторых случаях у 20 % мышей определяются чрезвычайно низкие уровни IgG в возрасте 12 недель [14].

При наличии мутации в гене *Rag2* у мышей отмечается заметный дефицит данного белка, что приводит к нарушению дифференцировки популяции В- и Т-клеток из-за нарушения перегруппировки V (D) J, которые имеют решающее значение для инициации развития функциональных рецепторов иммуноглобулина (IgR) и Т-клеток (TCR) [15]. У мышей с фенотипом *scid*, вызванным мутацией в гене *Rag2*, отмечается отсутствие иммуноглобулинов, в отличие от животных с мутацией в гене *Prkdc*, у которых иммуноглобулины все же могут присутствовать в минимальных количествах [13].

Генетические особенности. У мышей данной линии выявлен ряд мутаций.

1. Точечная мутация, при которой происходит однонуклеотидная замена тимина на аденин, в гене *Prkdc*, приводит к дефициту ДНК-зависимой каталитической субъединицы протеинкиназы (DNA-ПК), необходимой для соединения негомологичных концов двухцепочечной ДНК, обуславливает фенотип *scid*. Ген *Prkdc* локализован на 16-й хромосоме. Мутация в гене *Prkdc* является аутосомно-рецессивной и была картирована в центромерной области данной хромосомы [14]; нарушает выработку функционально активных В- и Т-клеток, которые, однако, присутствуют у животных после имплантации нормального костного мозга [13].

2. Делеция гена *Rag2*, гена-активатора рекомбинации, расположенного на 2-й хромосоме, блокирует перестройку В- и Т-клеточных рецепторов, что приводит к отсутствию дифференцировки В- и Т-клеток, а также к нарушению развития функционально активных IgR и TCR [16]. Удаление гена *Rag2* блокирует дифференцировку В- и Т-клеток раньше и более полно, чем в случае естественной мутации в гене *Prkdc* [17].

3. Мыши с генетическим фоном С57Bl/6N несут рецессивную мутацию Rd8 (ретикулярная дегенерация 8) в гене *Crb1*. Rd8 является легкой формой дегенерации сетчатки, которая влияет на зрение. Данная делеция одного основания вызывает сдвиг рамки считывания, возникает преждевременный стоп-кодон, который усекает трансмембранный и цитоплазматический домен белка [18].

4. У мышей С57Bl/6J имеется делеция (~17 тыс. пар нуклеотидов) в гене никотинамиднуклеотидтрансгидрогеназы (Nnt). Nnt представляет собой трансмембранный белок, который катализирует взаимную конверсию NADH и NADPH в митохондриях. Показано, что присутствие Nnt необходимо для защиты митохондрий от окислительного стресса и для нормального клеточного метаболизма. Зрелый белок у этих мутантов не обнаружен. Кроме того, животные линии С57Bl/6-*scid* являются гомозиготами по спонтанной мутации в гене *Prkdc*, обуславливающей тяжелый комбинированный иммунодефицит [19].

Мыши линии NOD-SCID. Для создания линии NOD-*scid* используется генетический фон мышей линии NOD, который был разработан путем скрещивания мышей ICR в исследовательских лабораториях Shionogi в Абурахи (Япония) доктором С. Макино в 1966 г. Полученные мыши характеризовались восприимчивостью к диабету на фоне отсутствия склонности к ожирению. На данных мышей от конгенного фона С.В-17 была перенесена мутация, обеспечивающая фенотип *scid* [20]. На основе линии NOD-*scid* путем внесения дополнительной мутации в геном были созданы мыши NOG [21].

Фенотип. Особи линии NOD-*scid* лишены Т- и В-клеток, имеют дефекты в функционировании NK-клеток, в развитии и функционировании антигенпрезентирующих клеток и генетически лишены белка системы комплемента C5, что приводит к дефициту ее гемолитической активности и обеспечивает отличную среду для восстановления человеческими кроветворными клетками и тканями. Данные особи характеризуются короткой продолжительностью жизни, около 8–9 месяцев, из-за возникновения летальных лимфом

тимуса. Данная линия помимо выраженного иммунодефицита и диабета характеризуется склонностью к возникновению паралича. [22].

Генетические особенности. Мутация *scid* перенесена на не связанный с ожирением диабетический фон. Множество локусов контролирует генетическую предрасположенность животных к диабету. У мышей с генетическим фоном *nod* имеется уникальный гаплотип главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), называемый H2g7, который является самым важным генетическим фактором, способствующим восприимчивости к болезням. Этот гаплотип ГКГС не экспрессирует молекулу I-E из-за дефектного локуса *Ea*. Кроме того, уникальная молекула I-A содержит замену аспарагиновой кислоты в положении 57 бета-цепи, которая существенно изменяет спектр ГКГС-связывающих пептидов, представленных этим аллелем [23]. Животные, гомозиготные по мутации *scid*, в гене *Prkdc* несут дефект репарации ДНК и дефект перестройки генов, которые кодируют антиген-специфические рецепторы на лимфоцитах, что было описано выше [22].

Мыши линии NSG. Линия NSG (NOD-scid IL2 Rgamma null) была получена на основе линии NOD-scid путем скрещивания животных, дефицитных по адаптивному иммунитету, с мышами, несущими целевые мутации, вызывающие ослабление врожденной иммунной системы, такие как целевая мутация в гене общей гамма-цепи рецептора интерлейкина-2 – *IL2rg^{tm1Wjl}* (целевая мутация 1, произведенная Леонардом Шульцом в 1996 г.). Мыши линии NSG жизнеспособны, фертильны, имеют нормальные размеры и не демонстрируют никаких серьезных физических или поведенческих отклонений, характеризуются более высокой, чем вышеописанные модели, восприимчивостью к приживлению человеческих клеток, тканей и первичных опухолей [24]. У NSG-мыши развивается тяжелый комбинированный иммунодефицит. Мутация на фоне *scid* приводит к дефициту Т- и В-клеток, мутация *IL2rg^{null}* – к дефициту функционально активных НК-клеток. Однако у мышей линии NSG продуцируются как функционально активные нейтрофилы, так и другие фагоциты [25, 26].

Генетические особенности. Мыши данной линии несут в своем геноме две мутации: тяжелый комбинированный иммунодефицит (*scid*) и полный нулевой аллель общей гамма-цепи рецептора IL-2 (*IL2rg^{null}*). *Scid*-мутация располагается в гене *Prkdc*, характер ее описан выше. Ген *IL2rg* отвечает за передачу сигналов высокого сродства к рецепторам IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21, а целевая мутация в гене общей гамма-цепи IL-2 приводит к предотвращению передачи сигналов

цитокинов через эти рецепторы, что обуславливает дефекты в работе адаптивной и врожденной иммунной системы [24, 27].

Мыши линии NOG. При обратном скрещивании животных линии NOD с мышами СВ-17, несущими мутацию *scid* в *Prkdc*, была получена линия NOD-*scid*. Целевая мутация *IL2rg^{null}* (*IL2rg^{tm1Wjl}*), разработанная доктором Казуо Сугамурой из Университета Тохоку, была введена в геном мышей NOD-*scid*. Линия животных с данной мутацией носит название *NOG* [21].

Фенотип. Особи лишены звена иммунитета, обеспечивающего адаптивный ответ, обнаружены множественные дефекты врожденного иммунитета, в связи с чем характеризуются повышенным уровнем приживления клеток и тканей других биологических видов. Отличаются отсутствием зрелых Т-, В- и НК-клеток, а также дисфункцией макрофагов и дендритных клеток. Наблюдается сниженная активность системы комплемента. Отсутствует общая гамма-цепь рецептора IL-2 [28]. Отмечается низкая заболеваемость лимфомой, в отличие от мышей линий SCID и NOD-SCID, а также не развивается диабет [21].

Генетические особенности. Мыши NOD-*scid* *IL2rg^{null}* (*NOG*) являются двойными гомозиготами по мутации *scid* и мутации γ -цепи рецептора IL-2. На фоне данных мутаций отсутствует экспрессия генов *Prkdc* и *IL2rg*, что приводит к дефекту репарации ДНК, дефициту гамма-цепи рецептора IL-2, молекулы класса I ГКГС и бета-2-микроглобулина [29]. Развитие генной инженерии и возможность модифицировать последовательность генов, а также регулировать их функциональную нагрузку позволяют увеличить разнообразие животных моделей. Благодаря манипуляциям с геномом спектр линий лабораторных грызунов, пригодных для исследований в онкологии, значительно расширился и, вероятно, в ближайшее время увеличится еще больше, однако на сегодняшний день наиболее часто используются описанные выше линии иммунодефицитных мышей – nude, SCID, NOD-SCID, NOG, NSG (табл. 1).

Применение различных линий иммунодефицитных мышей в исследованиях в области онкологии. В области онкологии иммунодефицитных мышей используют в качестве реципиентов человеческого опухолевого материала с целью создания ксеногенных опухолевых моделей, и выбор линии лабораторных животных с учетом их фенотипических особенностей и генетического бэкграунда играет важную роль [5].

Для создания CDX (cell-line derived xenograft) – ксеногенных моделей, полученных с применением культуры раковых клеток, – подходят все разновидности линий иммунокомпромети-

Таблица 1. Сравнительная характеристика линий лабораторных иммунодефицитных мышей [16]

Table 1. Comparative characteristics of laboratory immunodeficient mice strains [16]

Линия мышей	Дефицит клеток	Генетические нарушения	Преимущества	Недостатки
Nude	Функционально активные Т-клетки	Делеция в 3-м экзоне гена <i>Foxn1</i>	Высокий уровень приживаемости опухоли	Функционируют В- и НК-клетки. Функциональность Т-клеток увеличивается с возрастом. Не подходит для первичной трансплантации клеток
SCID	Функционально активные Т- и В-клетки	Замена тимина на аденин в гене <i>Prkdc</i> . Делеция гена <i>Rag2</i>	Лучшее приживание аллогенных и ксеногенных опухолевых клеток и тканей, чем у мышей nude	Функционально активные НК-клетки. Склонность к спонтанному развитию лимфом
NOD-SCID	Функционально активные Т- и В-клетки. Дефекты в функционировании НК-клеток	Генетический фон NOD. Замена тимина на аденин в гене <i>Prkdc</i>	Низкая активность НК-клеток	Высокая частота заболеваемости лимфомой. Чувствительны к облучению
NSG/NOG	Функционально активные Т-, В- и НК-клетки	Замена тимина на аденин в гене <i>Prkdc</i> . Целевая мутация в гене общей гамма-цепи <i>IL2rg</i>	Устойчивость к лимфоме. Очень высокий уровень приживания аллогенных и ксеногенных опухолевых клеток и тканей. Подходят для анализа стволовых клеток и метастазирования рака человека	Недостаточно охарактеризованы

рованных мышей, независимо от степени иммунодефицита, так как иммортализованные клетки обладают выраженным онкогенным потенциалом [2, 7, 30]. Ксенотрансплантат, созданный путем подкожной инъекции клеточных линий экспериментальным животным с иммунодефицитом, благодаря простоте выполнения является наиболее часто используемой моделью в доклинической разработке препаратов [31]. Подкожные ксенографты были использованы в качестве опухолевых моделей при тестировании олапариба [32], антител к dr5 [33], преказертиба [34], абемациклиба [35]. Тем не менее линия CDX имеет ряд ограничений, таких как невозможность воспроизведения всей сложности гетерогенных опухолей пациентов и связанное с этим отсутствие вероятного полноценного терапевтического ответа на противоопухолевое воздействие [36].

Для преодоления данных ограничений была разработана так называемая пациентоподобная ксеногенная модель – PDX (patient derived xenografts), полученная путем прямой имплантации свежих образцов опухолевой ткани пациентов иммунодефицитным мышам [37]. В много-

численных исследованиях PDX рассматриваются как лучшие предикторы терапевтического ответа, так как они сохраняют клеточную гетерогенность, особенности микроокружения и молекулярные характеристики исходного рака. Кроме того, несомненным преимуществом пациентоподобной модели, полученной при трансплантации фрагмента в гистологически соответствующую зону (орто топическая PDX модель), является возможность воспроизведения многих клинически значимых черт заболевания, как это было показано в работе по созданию ксенографтов кардиоэзофагеального рака человека на иммунодефицитных мышах [38]. В ряде публикаций последних лет продемонстрирован трансляционный потенциал таких моделей [39–41].

Мыши линии nude менее всех других подходят для этой цели вследствие своего неполного иммунодефицита: они атимичны, и сниженное производство Т-клеток подавляет адаптивный ответ, однако неповрежденный врожденный иммунитет значительно ограничивает их полезность при трансплантации опухоли человека, особенно в случаях менее агрессивных, медленно рас-

Таблица 2. Сравнительная характеристика опухолевых моделей *in vivo*, созданных с использованием иммунодефицитных мышей [2]

Table 2. Comparative characteristics of tumor models *in vivo* created using immunodeficient mice [2]

Опухолевая модель	Способ создания	Преимущества	Недостатки	Линии мышей	Ссылки
CDX (cell-line derived xenograft)	Создают путем инъекции опухолевого материала (культуры клеток рака человека) иммунодефицитным мышам в гетеротопический или ортотопический сайт	Клеточные линии хорошо охарактеризованы. Предсказуемая динамика роста. Возможность учета количества клеток для создания ксенографта. Простота выполнения	Ограниченная или полностью отсутствующая генетическая гетерогенность опухолей. Отсутствие стромального компонента. Значительное изменение опухолевых клеток вследствие длительной адаптации к росту на пластике (культивирование <i>in vitro</i>)	Balb/c nude; SCID; NOD-SCID; NSG; NOG	[31, 32, 33, 34, 35, 46, 47, 48, 49]
PDX (patient derived xenografts)	Создают путем имплантации опухолевого материала (фрагмента опухоли человека) иммунодефицитным мышам в гетеротопический или ортотопический сайт	Генетическое разнообразие и гетерогенность опухолей. Отсутствие химических или механических воздействий, способных изменить свойства опухолевых клеток. Сохранены особенности микроокружения опухоли, включая солидные и стромальные клетки, включенные в опухоль	Требуется хирургическая имплантация, анестезия животных, связанные с этим технические сложности и требования к квалификации персонала. Плохо прогнозируемая динамика роста ксенографтов. Невозможность количественного учета имплантированных опухолевых клеток. Генетический и фенотипический дрейф при последовательных пассажах	Balb/c nude не рекомендовано; SCID; NOD-SCID; NSG; NOG	[16, 31, 34, 35, 39, 50, 51, 52]
Гуманизованная опухолевая модель	Получают путем создания гетеротопического или ортотопического ксенографта на гуманизированных путем инъекции иммунокомпетентных клеток человека иммунодефицитным мышам	Возможность изучать опухолевый процесс при соответствующем иммунологическом окружении. Возможность оценить в модельном организме ответ человеческой иммунной системы на тот или иной вид терапии	Сложность создания гуманизованных моделей. Развитие реакции «ксенографт против хозяина» при гуманизации путем инъекции первичных мононуклеаров крови (модель PBMC); вследствие этого у гуманизованных мышей (модель PBMC) низкая продолжительность жизни	SCID; NOD-SCID; NSG; NOG	[42, 53, 54, 55, 56]

тущих типах злокачественных новообразований [32]. Для создания PDX предпочтительнее использовать линии мышей с тяжелыми формами иммунодефицита, таких как SCID, NOD-SCID, NOG, NSG, так как они отличаются повышенной приживляемостью человеческих трансплантатов. Лучшим вариантом для эффективного приживания первичной опухоли человека являются животные линий NSG и NOG, так как и те, и другие помимо отсутствия В- и Т-клеток характеризуются дефектом в реализации многочисленных цитокиновых сигнальных путей, приводящим к дисфункциям многих факторов врожденного иммунитета, включая дифференцировку природных клеток-киллеров.

Также перечисленные мышинные линии с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID, NOD-SCID, NOG, NSG) используют для создания гуманизированных моделей с целью изучения иммунотерапевтических препаратов [42–44]. На гуманизированных мышах линии NSG тестировали противоопухолевую активность пембролизумаба [42], животные линии NOG использовались при исследовании ONCOS-102 [43], на мышах линии NOD-SCID изучали внутриопухолевую генную терапию с применением IL-12 [44]. Помимо исследований, связанных с онкологией, иммунодефицитных мышей используют для изучения трансплантации клеток и тканей человека, а также природы аутоиммунных заболеваний [18, 27, 45].

Основные характеристики наиболее широко распространенных линий опухолевых моделей *in vivo* представлены в табл. 2.

Заключение

Доступность и разнообразие линейных животных дает возможность создавать различные типы опухолевых моделей, соответствующих поставленным задачам, используя которые можно не только обнаружить новые мишени для более эффективного киллинга раковых клеток, но и разрабатывать новые превентивные или терапевтические противораковые препараты, исследовать механизмы действия и устойчивости к противоопухолевой терапии *in vivo*. Использование различных линий мышей позволяет создать доклинические опухолевые модели, максимально успешно имитирующие наиболее значимые клинические черты интересующего заболевания. Правильный выбор вида и линии экспериментального животного и создание адекватной модели увеличивает шансы на то, что исследуемое вещество будет успешным на этапе клинических испытаний в онкологии.

Список литературы / References

1. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., Андропова Н.В., Гарин А.М. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 642–657.
2. Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., Andronova N.V., Garin A.M. Guidelines for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. *Preclinical Drug Research Guide*. Part 1. Moscow: Grif i K, 2012. 642–657. [In Russian].
3. Gould S.E., Junttila M.R., de Sauvage F.J. Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nat. Med.* 2015; 21 (5): 431–439. doi: 10.1038/nm.3853
4. Rangarajan A., Weinberg R.A. Comparative biology of mouse versus human cells: modelling human cancer in mice. *Nat. Rev. Cancer.* 2003; 3 (12): 952–959. doi: 10.1038/nrc1235
5. Kelland L.R. «Of mice and men»: values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. *Eur. J. Cancer.* 2004; 40 (6): 827–836. doi: 10.1016/j.ejca.2003.11.028
6. Giovanella B.C., Fogh J. The nude mouse in cancer research. *Adv. Cancer Res.* 1985; 44: 69–120. doi: 10.1016/S0065-230X(08)60026-3
7. O'Connell M.P., Marchbank K., Webster M.R., Valiga A.A., Kaur A., Vultur A., Li L., Herlyn M., Villanueva J., Liu Q., Yin X., Widura S., Nelson J., Ruiz N., Camilli T.C., Indig F.E., Flaherty K.T., Wargo J.A., Frederick D.T., Cooper Z.A., Nair S., Amara-vadi R.K., Schuchter L.M., Karakousis G.C., Xu W., Xu X., Weeraratna A.T. Hypoxia induces phenotypic plasticity and therapy resistance in melanoma via the tyrosine kinase receptors ROR1 and ROR2. *Cancer Discov.* 2013; 3 (12): 1378–1393. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0005
8. Szadvari I., Krizanova O., Babula P. Athymic nude mice as an experimental model for cancer treatment. *Physiol. Res.* 2016; 65 (4): 441–453. doi: 10.33549/physiolres.933526
9. Holub M. The nude mouse. *ILAR J.* 1992; 34 (1-2): 1–3. doi: 10.1093/ilar.34.1-2.1
10. Hong H.K., Noveroske J.K., Headon D.J., Liu T., Sy M.S., Justice M.J., Chakravarti A. The winged helix/forkhead transcription factor Foxq1 regulates differentiation of hair in satin mice. *Genesis.* 2001; 29 (4): 163–171. doi: 10.1002/gene.1020
11. Bankert R.B., Egilmez N.K., Hess S.D. Human-SCID mouse chimeric models for the evaluation of anti-cancer therapies. *Trends Immunol.* 2001; 22 (7): 386–393. doi: 10.1016/s1471-4906(01)01943-3
12. Fugmann S.D. RAG1 and RAG2 in V (D) J recombination and transposition. *Immunol. Res.* 2001; 23 (1): 23–39. doi: 10.1385/IR:23:1:23

12. Mekada K., Abe K., Murakami A., Nakamura S., Nakata H., Moriwaki K., Obata Y., Yoshiki A. Genetic differences among C57BL/6 substrains. *Exp. Anim.* 2009; 58 (2): 141–149. doi: 10.1538/expanim.58.141
13. Vladutiu A.O. The severe combined immunodeficient (SCID) mouse as a model for the study of autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1993; 93 (1): 1–8. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb06488.x
14. Lee J.H., Park J.H., Nam T.W., Seo S.M., Kim J.Y., Lee H.K., Han J.H., Park S.Y., Choi Y.K., Lee H.W. Differences between immunodeficient mice generated by classical gene targeting and CRISPR/Cas9-mediated gene knockout. *Transgenic Res.* 2018; 27 (3): 1–11. doi: 10.1007/s11248-018-0069-y
15. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 122 (2): 143–149. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01359.x
16. Jung J., Seol H.S., Chang S. The generation and application of patient-derived xenograft model for cancer research. *Cancer Res. Treat.* 2018; 50 (1): 1. doi: 10.4143/crt.2017.307
17. De Camargo M.M., Nahum L.A. Adapting to a changing world: RAG genomics and evolution. *Hum. Genomics.* 2005; 2 (2): 132–137. doi: 10.1186/1479-7364-2-2-132
18. Mehalow A.K., Kameya S., Smith R.S., Hawes N.L., Denegre J.M., Young J.A., Bechtold L., Haider N.B., Tepass U., Heckenlively J.R., Chang B., Naggert J.K., Nishina P.M. CRB1 is essential for external limiting membrane integrity and photoreceptor morphogenesis in the mammalian retina. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12 (17): 2179–2189. doi: 10.1093/hmg/ddg232
19. Huang T.T., Naemuddin M., Elchuri S., Yamaguchi M., Kozy H.M., Carlson E.J., Epstein C.J. Genetic modifiers of the phenotype of mice deficient in mitochondrial superoxide dismutase. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15 (7): 1187–1194. doi: 10.1093/hmg/ddl034
20. Leiter E.H. The NOD mouse: a model for analyzing the interplay between heredity and environment in development of autoimmune disease. *ILAR J.* 1993; 35 (1): 4–14. doi: 10.1093/ilar.35.1.4
21. Watanabe Y., Takahashi T., Okajima A., Shio-kawa M., Ishii N., Katano I., Ito R, Ito M., Minegishi M., Minegishi N., Tsuchiya S., Sugamura K. The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/ γ cnul (NOG) mice (hu-HSC NOG mice). *Int. Immunol.* 2009; 21 (7): 843–858. doi: 10.1093/intimm/dxp050
22. Bente D.A., Melkus M.W., Garcia J.V., Rico-Hesse R. Dengue fever in humanized NOD/SCID mice. *J. Virol.* 2005; 79 (21): 13797–13799. doi: 10.1128/JVI.79.21.13797-13799.2005
23. Anderson M.S., Bluestone J.A. The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *Annu. Rev. Immunol.* 2005; 23: 447–485. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115643
24. Shultz L.D., Goodwin N., Ishikawa F., Horsur V., Lyons B.L., Greiner D.L. Human cancer growth and therapy in NOD/SCID/IL2R γ null (NSG) mice. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2014; 2014 (7): 694–708. doi: 10.1101/pdb.top073585
25. Puchalapalli M., Zeng X., Mu L., Anderson A., Glickman L.H., Zhang M., Sayyad M.R., Moticone Wangenstein S., Clevenger C.V., Koblinski J.E. NSG mice provide a better spontaneous model of breast cancer metastasis than athymic (nude) mice. *PLoS One.* 2016; 11 (9): e0163521. doi: 10.1371/journal.pone.0163521
26. Sweeney C.L., Choi U., Liu C., Koontz S., Ha S.K., Malech H.L. CRISPR-mediated knockout of Cybb in NSG mice establishes a model of chronic granulomatous disease for human stem-cell gene therapy transplants. *Hum. Gene Ther.* 2017; 28 (7): 565–575. doi: 10.1089/hum.2017.005
27. Ohbo K., Suda T., Hashiyama M., Mantani A., Ikebe M., Miyakawa K., Moriyama M., Nakamura M., Katsuki M., Takahashi K., Yamamura K., Sugamura K. Modulation of hematopoiesis in mice with a truncated mutant of the interleukin-2 receptor gamma chain. *Blood.* 1996; 87 (3): 956–967.
28. Pearson T., Greiner D.L., Shultz L.D. Creation of «humanized» mice to study human immunity. *Curr. Protoc. Immunol.* 2008; 81 (1): 15–21. doi: 10.1002/0471142735.im1521s81
29. Inoue M., Senju S., Hirata S., Irie A., Baba H., Nishimura Y. An *in vivo* model of priming of antigen-specific human CTL by Mo-DC in NOD/Shi-scid IL2R γ null (NOG) mice. *Immunol. Lett.* 2009; 126 (1-2): 67–72. doi: 10.1016/j.imlet.2009.08.001
30. Yasuda M., Ogura T., Goto T., Yagoto M., Kama Y., Shimomura C., Hayashimoto N., Kiyokawa Y., Shinohara H., Takahashi R., Kawai K. Incidence of spontaneous lymphomas in non-experimental NOD/Shi-scid, IL-2R γ null (NOG) mice. *Exp. Anim.* 2017; 66 (4): 425–435. doi: 10.1538/expanim.17-0034
31. Holen I., Speirs V., Morrissey B., Blyth K. *In vivo* models in breast cancer research: progress, challenges and future directions. *Dis. Model Mech.* 2017; 10 (4): 359–371. doi: 10.1242/dmm.028274
32. Lallo A., Frese K.K., Morrow C.J., Sloane R., Gulati S., Schenk M.W., Trapani F., Simms N., Galvin M., Brown S., Hodgkinson C.L., Priest L., Hughes A., Lai Z., Cadogan E., Khandelwal G., Simpson K.L., Miller C., Blackhall F., O'Connor M.J., Dive C. The combination of the PARP inhibitor olaparib and the Wee1 inhibitor AZD1775 as a new therapeutic option for small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (20): 5153–5164. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2805
33. Zhang S., Zheng C., Zhu W., Xiong P., Zhou D., Huang C., Zheng D. A novel anti-DR5 antibody-drug conjugate possesses a high-potential therapeutic efficacy for leukemia and solid tumors. *Theranostics.* 2019; 9 (18): 5412–5423. doi: 10.7150/thno.33598
34. Lowery C.D., Dowless M., Renschler M., Blosser W., VanWye A.B., Stephens J.R., Iversen P.W.,

- Lin A.B., Beckmann R.P., Krytska K., Cole K.A., Maris J.M., Hawkins D.S., Rubin B.P., Kurmasheva R.T., Houghton P.J., Gorlick R., Kolb E.A., Kang M.H., Reynolds C.P., Erickson S.W., Teicher B.A., Smith M.A., Stancato L.F. Broad spectrum activity of the checkpoint kinase 1 inhibitor prexasertib as a single agent or chemopotentiator across a range of preclinical pediatric tumor models. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 (7): 2278–2289. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2728
35. Dowless M., Lowery C.D., Shackelford T., Renschler M., Stephens J., Flack R., Blosser W., Gupta S., Stewart J., Webster Y., Dempsey J., VanWye A.B., Ebert P., Iversen P., Olsen J.B., Gong X., Buchanan S., Houghton P., Stancato L. Abemaciclib is active in preclinical models of ewing sarcoma via multipronged regulation of cell cycle, DNA methylation, and interferon pathway signaling. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (23): 6028–6039. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1256
36. Xie J., Lin Y. Patient-derived xenograft models for personalized medicine in colorectal cancer. *Clin. Exp. Med.* 2020; 20 (4): 167–172. doi: 10.1007/s10238-020-00609-4
37. Klinghammer K., Walther W., Hoffmann J. Choosing wisely—Preclinical test models in the era of precision medicine. *Cancer Treatment Rev.* 2017; 55: 36–45. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.02.009
38. Кит С.О., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Колесников Е.Н., Санамянц С.В., Кадиева Т.Б., Мягков Р.Е., Лукбанова Е.А., Карнаухов Н.С., Ткачев С.Ю., Протасова Т.П., Зайкина Е.В., Волкова А.В., Ходакова Д.В., Миндарь М.В. Особенности роста пациентоподобных подкожных и ортотопических ксенографтов кардиоэзофагеального рака человека на иммунодефицитных мышях. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2020; (2). URL <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29573>
- Kit S.O., Maksimov A.Yu., Goncharova A.S., Kolesnikov E.N., Sanamyants S.V., Katsieva T.B., Myagkov R.E., Lukbanova E.A., Karnaukhov N.S., Tkachev S.Yu., Protasova T.P., Zaikina E.V., Volkova A.V., Khodakova D.V., Mindar M.V. Growth characteristics of patient-like subcutaneous and orthotopic xenografts of human cardioesophageal cancer in immunodeficient mice. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2020; (2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29573> [In Russian].
39. Chen Q., Wei T., Wang J., Zhang Q., Li J., Zhang J., Ni L., Wang Y., Bai X., Liang T. Patient-derived xenograft model engraftment predicts poor prognosis after surgery in patients with pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2020; 20 (3): 485–492. doi: 10.1016/j.pan.2020.02.008
40. Okano M., Oshi M., Butash A., Okano I., Saito K., Kawaguchi T., Nagahashi M., Kono K., Ohtake T., Takabe K. Orthotopic implantation achieves better engraftment and faster growth than subcutaneous implantation in breast cancer patient-derived xenografts. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2020; 25 (1): 27–36. doi: 10.1007/s10911-020-09442-7
41. Wu P., Xu R., Chen X., Zhao Y., Tan D., Zhao Y., Qin W., Zhang C., Ge X., Shi C. Establishment and characterization of patient-derived xenografts for hormone-naïve and castrate-resistant prostate cancers to improve treatment modality evaluation. *Aging (Albany NY).* 2020; 12 (4): 3848–3861. doi: 10.18632/aging.102854
42. Wang M., Yao L.C., Cheng M., Cai D., Martinek J., Pan C.X., Shi W., Ma A.H., de Vere White R.W., Airhart S., Liu E.T., Banchereau J., Brehm M.A., Greiner D.L., Shultz L.D., Palucka K., Keck J.G. Humanized mice in studying efficacy and mechanisms of PD-1-targeted cancer immunotherapy. *FASEB J.* 2018; 32 (3): 1537–1549. doi: 10.1096/fj.201700740R
43. Kuryk L., Møller A.S.W., Jaderberg M. Combination of immunogenic oncolytic adenovirus ONCOS-102 with anti-PD-1 pembrolizumab exhibits synergistic antitumor effect in humanized A2058 melanoma huNOG mouse model. *Oncoimmunology.* 2019; 8 (2): e1532763. doi: 10.1080/2162402X.2018.1532763
44. Zhou Z.F., Peng F., Li J.Y., Ye Y.B. Intratumoral IL-12 gene therapy inhibits tumor growth in A HCC-Hu-PBL-NOD/SCID murine model. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 7773–7784. doi: 10.2147/OTT.S222097
45. Belizário J.E. Immunodeficient mouse models: an overview. *Open Immunol. J.* 2009; 2 (1): 79–85. doi: 10.2174/1874226200902010079
46. Georges L.M.C., de Wever O., Galván J.A., Dawson H., Lugli A., Demetter P., Zlobec I. Cell line derived xenograft mouse models are a suitable in vivo model for studying tumor budding in colorectal cancer. *Front. Med.* 2019; 6: 139. doi: 10.3389/fmed.2019.00139
47. Marques da Costa M.E., Daudigeos-Dubus E., Gomez-Brouchet A., Bawa O., Rouffiac V., Serra M., Scotlandi K., Santos C., Georger B., Gaspar N. Establishment and characterization of in vivo orthotopic bioluminescent xenograft models from human osteosarcoma cell lines in Swiss nude and NSG mice. *Cancer Med.* 2018; 7 (3): 665–676. doi: 10.1002/cam4.1346
48. Feng B., Zhu Y., Sun C., Su Z., Tang L., Li C., Zheng G. Basil polysaccharide inhibits hypoxia-induced hepatocellular carcinoma metastasis and progression through suppression of HIF-1 α -mediated epithelial-mesenchymal transition. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 137: 32–44. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.189
49. Vishnoi M., Liu N.H., Yin W., Boral D., Scamardo A., Hong D., Marchetti D. The identification of a TNBC liver metastasis gene signature by sequential CTC-xenograft modeling. *Mol. Oncol.* 2019; 13 (9): 1913–1926. doi: 10.1002/1878-0261.12533
50. Blomme A., Van Simaey G., Doumont G., Costanza B., Bellier J., Otaka Y., Sherer F., Lovinfosse P., Boutry S., Palacios A.P., de Pauw E., Hirano T., Yoko-

bori T., Hustinx R., Bellahcène A., Delvenne P., Detry O., Goldman S., Nishiyama M., Castronovo V., Turtoi A. Murine stroma adopts a human-like metabolic phenotype in the PDX model of colorectal cancer and liver metastases. *Oncogene*. 2018; 37 (9): 1237–1250. doi: 10.1038/s41388-017-0018-x

51. Bertin H., Guilho R., Brion R., Amiaud J., Bataglia S., Moreau A., Gomez A.B., Longis J., Piot B., Heymann D., Corre P., Rédini F. Jaw osteosarcoma models in mice: first description. *J. Transl. Med.* 2019; 17 (1): 56. doi: 10.1186/s12967-019-1807-5

52. Wang Z.M., Zhang S.L., Yang H., Zhuang R.Y., Guo X., Tong H.X., Zhang Y., Lu W.Q., Zhou Y.H. Efficacy and safety of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in combination with epirubicin in preclinical models of soft tissue sarcoma. *Cancer Med.* 2020. doi: 10.1002/cam4.2941

53. Lin S., Huang G., Cheng L., Li Z., Xiao Y., Deng Q., Jiang Y., Li B., Lin S., Wang S., Wu Q., Yao H., Cao S., Li Y., Liu P., Wei W., Pei D., Yao Y., Wen Z., Zhang X., Wu Y., Zhang Z., Cui S., Sun X., Qian X., Li P. Establishment of peripheral blood mono-

nuclear cell-derived humanized lung cancer mouse models for studying efficacy of PD-L1/PD-1 targeted immunotherapy. *MAbs*. 2018; 10 (8): 1301–1311. doi: 10.1080/19420862.2018.1518948

54. Choi B., Lee J.S., Kim S.J., Hong D., Park J.B., Lee K.Y. Anti-tumor effects of anti-PD-1 antibody, pembrolizumab, in humanized NSG PDX mice xenografted with dedifferentiated liposarcoma. *Cancer Lett.* 2020; 478: 56–69. doi: 10.1016/j.canlet.2020.02.042

55. Landgraf M., Lahr C.A., Kaur I., Shafiee A., Sanchez-Herrero A., Janowicz P.W., Ravichandran A., Howard C.B., Cifuentes-Rius A., McGovern J.A., Voelcker N.H., Huttmacher D.W. Targeted camptothecin delivery via silicon nanoparticles reduces breast cancer metastasis. *Biomaterials*. 2020; 240: 119791. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119791

56. Kähkönen T.E., Suominen M.I., Mäki-Jouppila J.H., Halleen J.M., Tanaka A., Seiler M., Bernoulli J. Human immune system increases breast cancer-induced osteoblastic bone growth in a humanized mouse model without affecting normal bone. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019. doi: 10.1155/2019/4260987

Сведения об авторах:

Мария Вадимовна Миндарь, ORCID: 0000-0001-8734-9210, e-mail: m.v.mindar@gmail.com

Екатерина Алексеевна Лукбанова, ORCID: 0000-0002-3036-6199

Сергей Олегович Кит, e-mail: rnioi@list.ru

Александр Евгеньевич Анисимов, ORCID: 0000-0003-1891-9528

Георгий Юрьевич Егоров, ORCID: 0000-0002-1413-6406

Вячеслав Георгиевич Воловик, ORCID: 0000-0002-0120-7244

Information about the authors:

Maria V. Mindar, ORCID: 0000-0001-8734-9210, e-mail: m.v.mindar@gmail.com

Ekaterina A. Lukbanova, ORCID: 0000-0002-3036-6199

Sergei O. Kit, e-mail: rnioi@list.ru

Alexander E. Anisimov, ORCID: 0000-0003-1891-9528

George Yu. Egorov, ORCID: 0000-0002-1413-6406

Vyacheslav G. Volovik, ORCID: 0000-0002-0120-7244

Поступила в редакцию 12.02.2020

После доработки 08.04.2020

Принята к публикации 19.05.2020

Received 12.02.2020

Revision received 08.04.2020

Accepted 19.05.2020

Агрегационная активность тромбоцитов в условиях интенсивной световой депривации

**В.Ф. Киричук, В.М. Романова, О.В. Злобина, И.О. Бугаева,
А.Ю. Каретникова, Е.С. Терехина, Н.В. Шляпников**

*Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112*

Резюме

Цель исследования – изучение влияния нарушений светового режима на агрегационную активность тромбоцитов. **Материал и методы.** Исследование проведено в два этапа на 5 группах крыс-самцов: контрольной и четырех опытных. На первом этапе животные находились в условиях непрерывного искусственного освещения в течение 10 и 21 суток (режим 24L:0D), на втором этапе их возвращали в условия естественного освещения на 21 сутки для изучения обратимости изменений. Животных выводили из эксперимента введением внутримышечно препаратов для наркоза (телазол, ксиланит). Забор крови производили пункцией правых отделов сердца. Функциональную активность тромбоцитов определяли не позднее трех часов с момента взятия крови. **Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о непосредственном влиянии светового десинхроноза на увеличение агрегационной способности тромбоцитов, при этом отмечено, что степень повышения агрегационной активности и обратимость изменений напрямую зависят от длительности круглосуточного освещения. Так, 10-суточное пребывание крыс в условиях аномального освещения приводит к увеличению показателей агрегации, которые остаются на высоком уровне даже при возвращении животных в нормальные условия. Пребывание в условиях круглосуточного освещения в течение 21 суток сопровождается более выраженным повышением значений тромбоцитарной агрегации, чем в течение 10 суток. В связи с этим можно утверждать, что нарушения циркадианных ритмов провоцируют развитие нарушений микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: тромбоциты, циркадные ритмы, десинхроноз, нарушение светового режима, агрегация тромбоцитов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность администрации Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского за предоставление базы для выполнения научного исследования.

Автор для переписки: Шляпников Н.В., e-mail: shlyap.nikita@gmail.com

Для цитирования: Киричук В.Ф., Романова В.М., Злобина О.В., Бугаева И.О., Каретникова А.Ю., Терехина Е.С., Шляпников Н.В. Агрегационная активность тромбоцитов в условиях интенсивной световой депривации. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (3): 21–27. doi: 10.15372/SSMJ20200303

Thrombocyte aggregation activity in the conditions of intensive light deprivation

**V.F. Kirichuk, V.M. Romanova, O.V. Zlobina, I.O. Bugaeva,
A.Yu. Karetnikova, E.S. Terekhina, N.V. Shlyapnikov**

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky
410012, Saratov, Bolshaya Kazachia str., 112*

Abstract

The aim of the research was to study the effect of photoperiodism disturbances on platelet aggregation activity. **Material and methods.** The experiment was conducted in two stages in 5 groups of male rats: the control group and four experimental groups. At the first stage, the animals were exposed to 24 h/day continuous light (24L:0D) for 10 and 21 days. In the second stage, animals after 10 and 21 days of round-the-clock lighting were returned to natural

lighting for a period of 21 days to study the reversibility of changes. Animals were withdrawn from the experiment by intramuscular injection based on body weight of drugs for anesthesia (telazol, xylanite). Blood sampling was performed by puncture of the right heart. The functional activity of platelets was determined no later than 3 hours after the collection of blood. **Results and discussion.** The results of the experiment indicate a direct effect of light desynchronization on the increase in platelet aggregation ability, while it was noted that the degree of increase in aggregation activity and reversibility of changes directly depend on the duration of round-the-clock lighting. So, a 10-day stay of animals in conditions of abnormal lighting leads to an increase in aggregation indices, which remain at a high level even when animals return to normal conditions. In animals that were under round-the-clock illumination for 21 days, a more pronounced increase in platelet aggregation values relative to animals on day 10 was noted. In this regard, it can be argued that circadian rhythm disturbances provoke the development of microvasculature disorders.

Key words: platelets, circadian rhythms, desynchronization, light mode disorder, platelet aggregation.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Acknowledgments. Authors thank the administration of the Saratov State Medical University n.a. VI Razumovsky for providing the basis for research.

Correspondence author: Shlyapnikov N.V., e-mail: shlyap.nikita@gmail.com

Citation: Kirichuk V.F., Romanova V.M., Zlobina O.V., Bugaeva I.O., Karetnikova A.Yu., Terekhina E.S., Shlyapnikov N.V. Thrombocyte aggregation activity in the conditions of intensive light deprivation. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 21–27. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200303

Введение

В работе всех органов и систем, а также в поддержании гомеостаза значительную роль играют биоритмы, главная задача которых – адаптация внутреннего мира к постоянно меняющимся условиям среды. В современных условиях организм подвержен воздействию физических, химических, биологических и социальных раздражителей, которое ведет к расстройству «внутренних часов» организма. Особенно распространен в повседневной жизни световой десинхроноз. Его развитие индуцируют колебания цикла «свет – темнота» под воздействием искусственного освещения, в частности, при работе в вечернее и ночное время, при частой смене времени наступления дня и ночи – при трансмеридианных перелетах, у работающих вахтовым методом в условиях Севера и т.д. [1, 2]. Вышеперечисленные причины приводят к нарушению синхронности биологических ритмов и внешних циклических событий, что провоцирует возникновение стресса и связанных с ним физиологических нарушений в органах и тканях [1, 3].

Наиболее выражено влияние светового десинхроноза на системы органов, обладающие собственной биоритмикой, в частности сердечно-сосудистую систему [4]. В настоящее время заболевания, связанные с работой сердечно-сосудистой системы, являются одной из самых распространенных причин смертности как в России, так и в зарубежных странах. Важно отметить среди них патологии, связанные с нарушением микроциркуляции крови, в частности цереброваскулярные заболевания, инфаркт миокарда [4–6].

Особенно распространены данные болезни у лиц, работающих вахтовым методом в условиях Крайнего Севера, что обусловлено вынужденной перестройкой суточной периодичности («синдром десинхроноза») [2, 7].

Одним из важнейших патогенетических факторов заболеваний сердечно-сосудистой системы является повышенная функциональная активность тромбоцитов [5, 8]. Образование тромбоцитарных агрегатов в сосудах капиллярного типа ведет к гипоксии и последующему некрозу тканей [5, 9]. В связи с этим выявление факторов, влияющих на агрегационную активность тромбоцитов, позволит разработать комплекс мер, направленных на предотвращение развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Целью данного исследования послужило выявление динамики изменений функциональной активности тромбоцитов в условиях нарушенного светового режима и анализ степени обратимости этих изменений.

Материал и методы

Исследование проведено на базе научной лаборатории кафедры нормальной физиологии имени И.А. Чуевского ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Эксперимент выполнен в два этапа на пяти группах беспородных крыс-самцов: контрольной группе, включающей интактных особей (находящихся в условиях естественного освещения) и четырех опытных. На первом этапе эксперимента животные находились в условиях непрерывного искус-

ственного освещения в течение 10 и 21 суток (интенсивность освещения 300 лк в светлое и 500 лк в темное время суток) (режим 24L:0D), на втором этапе их возвращали в условия естественного освещения на 21-е сутки для изучения обратимости изменений показателей тромбоцитарной агрегации. Животных выводили из эксперимента путем введения внутримышечно препаратов для наркоза в виде комбинации телазола (0,1 мг/кг массы тела) (Zoetis Inc, США) и ксиланита (0,1 мг/кг массы тела) (Нита-Фарм, Россия). Забор крови производили пункцией правых отделов сердца. В качестве антикоагулянта использовали раствор гепарина натрия (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) в дозе 40 ЕД/мл, так как в отличие от раствора цитрата натрия он не вызывает избыточного связывания ионов кальция, а также позволяет достичь оптимального разведения плазмы, что обеспечивает корректную работу прибора [3, 10].

Функциональную активность тромбоцитов определяли не позднее трех часов с момента взятия крови по методу В.А. Габбасова и соавт. [11] при помощи компьютеризированного двухканального лазерного анализатора агрегации 230LA «Biola» (НФП «Биола», Россия). Для индукции агрегации тромбоцитов был использован раствор АДФ (НПО «РЕНАМ», Россия) в конечной концентрации 2,5 ммоль/мл.

Все эксперименты выполнены в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals» (1990), Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.) и с одобрения этического комитета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 4 от 06.12.2016).

Данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me (25 %;75 %)), для оценки различий использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

После 10 суток круглосуточного освещения у подопытных животных наблюдался равномерный рост большинства показателей кривой средневзвешенного радиуса тромбоцитарных агрегатов. Время достижения максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов (ВМРТА) статистически значимо увеличивалось на 15 % по сравнению с контролем (табл. 1). Также наблюдалось повышение показателей кривой светопропускания; максимальная скорость агрегации (МСКА), скорость достижения максималь-

Таблица 1. Динамика изменения показателей кривой средневзвешенного радиуса у крыс при экспериментальном световом десинхронозе

Table 1. The dynamics of the ratios of the curve of the weighted average radius in rats under experimental light desynchronosis

Показатель	Группа животных				
	Контроль	10-е сутки	10-е сутки, обратимость	21-е сутки	21-е сутки, обратимость
МРТА, усл. ед.	6,18 (3,63; 7,76)	7,27 (5,93; 13,75) $p_1 = 0,1$	16,95 (12,83; 23,03) $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,024$	16,25 (15,03; 17,02) $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,0067$	8,4 (7,2; 10,4) $p_1 = 0,041$ $p_3 = 0,003$
МСКА, усл. ед.	11,1 (4,7; 12,4)	13,4 (10,19; 26,5) $p_1 = 0,076$	35,2 (24,95; 46,43) $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,024$	29,7 (27,62; 32,02) $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,0150$	15,6 (11,6; 20,5) $p_1 = 0,070$ $p_3 = 0,004$
ВМРТА, с	39 (39; 42)	45 (45; 45) $p_1 = 0,021$	52,5 (51; 54) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,050$	42 (39; 42) $p_1 = 0,438$ $p_2 = 0,041$	69 (63; 72) $p_1 = 0,002$ $p_3 = 0,004$
ВМСКА, с	33 (33; 35)	36 (35; 39) $p_1 = 0,062$	39 (37; 41) $p_1 = 0,014$ $p_2 = 0,269$	33 (33; 33) $p_1 = 0,355$ $p_2 = 0,045$	48 (42; 48) $p_1 = 0,001$ $p_3 = 0,006$

Примечание. Здесь и в табл. 2 приведены медиана, верхний и нижний квартили; p_1, p_2, p_3 – по сравнению с контролем, 10-и и 21-и сутками эксперимента соответственно.

Таблица 2. Динамика изменения показателей кривой светопропускания у крыс при экспериментальном световом десинхронозе

Table 2. The dynamics of the ratios of the light transmission curve in rats with experimental light desynchronosis

Показатель	Группа животных				
	Контроль	10-е сутки	10-е сутки, обратимость	21-е сутки	21-е сутки, обратимость
МСА, %	41,5 (32,4; 47,5)	55,8 (38,9; 71,8) $p_1 = 0,122$	42,15 (35,18; 47,7) $p_1 = 0,725$ $p_2 = 0,291$	75,05 (48,90; 82,75) $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,105$	31,2 (30,9; 32,0) $p_1 = 0,174$ $p_3 = 0,004$
МСКА, % мин	55,4 (48,5; 66,6)	78,6 (64,6; 99,6) $p_1 = 0,036$	60,65 (52,18; 66,73) $p_1 = 0,546$ $p_2 = 0,175$	98,25 (75,4; 103,5) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,418$	43,9 (43,4; 45,8) $p_1 = 0,070$ $p_3 = 0,003$
СМСА, с	267 (210; 284)	300 (271,5; 313,5) $p_1 = 0,032$	237 (199,5; 276,8) $p_1 = 0,801$ $p_2 = 0,145$	307,5 (295,5; 330,0) $p_1 = 0,011$ $p_2 = 0,481$	165 (123; 192) $p_1 = 0,0127$ $p_3 = 0,003$
ВМСКА, с	48 (48; 48)	51 (51; 51) $p_1 = 0,027$	51 (48,75; 53,25) $p_1 = 0,049$ $p_2 = 0,920$	48 (45; 48) $p_1 = 0,342$ $p_2 = 0,024$	54 (54; 57) $p_1 = 0,002$ $p_3 = 0,014$

ной степени агрегации (СМСА) и время достижения максимальной скорости агрегации (ВМСКА) возросли соответственно на 40, 12 и 6 % относительно контрольных значений (табл. 2). При восстановлении естественного освещения после 10 суток непрерывного освещения продолжался рост многих показателей кривой средневзвешенного радиуса. Величина показателей максимально-го размера образующихся тромбоцитарных агрегатов (МРТА), максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов (МСОТА) и ВМРТА была достоверно больше по сравнению не только с контролем, но и со значением на 10-е сутки, ВМСКА статистически значимо превышало величину соответствующего показателя животных в естественных условиях (см. табл. 2).

После пребывания крыс в условиях световой депривации в течение 21 суток наблюдался статистически значимый рост ряда показателей средневзвешенного радиуса тромбоцитарных агрегатов, таких как МРТА и МСОТА, которые превышали аналогичные показатели 10 суток и достоверно увеличивались более чем в 2 раза по сравнению с контрольными значениями. ВМРТА было незначительно больше, чем у контрольных животных, и на 7 % ниже значений 10 суток. Время достижения максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов (ВМСОТА) достоверно не отличалось от данных группы контроля (см. табл. 1). Показатели кривой светопропускания увеличивались по сравнению

с контрольными значениями: максимальная степень агрегации (МСА) – на 80 %, МСКА – на 77 %, СМСА – на 15 %. ВМСКА оставалось неизменным по сравнению с группой контроля и достоверно увеличивалось на 6 % по сравнению с показателями 10 суток (см. табл. 2).

При возвращении животных после 21 суток воздействия круглосуточного освещения в естественные условия наблюдалось достоверное снижение таких показателей кривой средневзвешенного радиуса, как МРТА и МСОТА, на 48 % и статистически значимый рост ВМРТА более чем в 1,5 раза по сравнению с контролем и опытной группой на 21-е сутки. В условиях естественного освещения ВМСОТА существенно (более чем на 50 %) увеличивалось по сравнению с контрольными значениями (см. табл. 1). Отмечалось значительное уменьшение ряда показателей кривой светопропускания; так, МСА и МСКА снижались на 50 и 55 % по сравнению с группой на 21-е сутки, СМСА – на 45 % относительно как контрольных значений, так и величины показателя на 21-е сутки эксперимента. ВМСКА впоследствии достоверно возрастало (на 13 %) относительно данных контроля и группы на 21-е сутки.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о негативном влиянии светового десинхроноза на агрегационную активность

тромбоцитов. Нарушение естественного светового режима способствует развитию стресса у подопытных животных и связанных с ним необратимых физиологических изменений организма [3, 5, 11].

Обнаруженные изменения функциональной активности тромбоцитов обусловлены влиянием индольного гормона мелатонина, который синтезируется в эпифизе и играет ключевую роль в регуляции циркадианных ритмов [12]. Не менее значим он как сосудорасширяющий гормон, участвующий также в регуляции тромбоцитарного гемостаза [13]. Синтез мелатонина напрямую зависит от уровня освещенности и регулируется защитным пигментом меланопсином, содержащимся в сетчатке глаза. Воздействие во время сна светом интенсивностью в 500 лк тормозит синтез мелатонина. В то же время яркий свет в течение дня, наоборот, повышает ночную секрецию гормона. При круглосуточном освещении синтез мелатонина нарушается, что ведет к снижению концентрации гормона в органах и тканях. Это в значительной степени коррелирует с увеличением функциональной активности тромбоцитов [12, 14, 15].

В свою очередь степень увеличения агрегационной активности тромбоцитов и обратимость изменений напрямую зависят от длительности круглосуточного освещения. Так, 10-суточное пребывание животных в условиях аномального освещения приводит к увеличению показателей агрегации, которые остаются на высоком уровне даже при возвращении животных в нормальные условия. Это свидетельствует о развитии у животных гиперагрегационного синдрома, связанного с развитием окислительного стресса и выбросом катехоламинов [16]. У животных, находившихся под круглосуточным освещением 21 сутки, наблюдается еще более выраженное повышение значений тромбоцитарной агрегации. В условиях естественного освещения большинство показателей уменьшается по сравнению с опытной группой, что может свидетельствовать о развитии тромбоцитопении потребления [17], но значения остаются высокими относительно контрольных значений.

Заключение

Исходя из полученных результатов эксперимента по содержанию крыс в условиях нарушенного светового режима можно утверждать, что световой десинхроноз является мощным стрессовым фактором, воздействие которого провоцирует необратимое увеличение агрегационной активности тромбоцитов и развитие значитель-

ных изменений в микроциркуляции крови. Все это способствует развитию и прогрессированию заболеваний сердечно-сосудистой системы, что необходимо учитывать для своевременной профилактики и снижения стрессорных световых нагрузок.

Список литературы / References

1. Ежов С.Н., Яшук А.В., Кравцов С.В. Влияние десинхронизирующих эффектов трансмеридианных перелетов на циркадианный ритм терморегуляции. *Физ. культура, спорт – наука и практика*. 2018; (2): 80–87.

Ezhov S.N., Yashchuk A.V., Kravtsov S.V. The effect of the desynchronizing effects of transmeridian hops on the circadian rhythm of thermoregulation. *Fizicheskaya kul'tura, sport – nauka i praktika = Physical Culture, Sport – Science and Practice*. 2018; (2): 80–87. [In Russian].

2. Лихтенштейн Л.З., Томилова С.В. Анализ медицинских аспектов эффективности проведения профосмотров работающих вахтовым методом на Севере Тюменской области. *Тюмен. мед. журн.* 2015; 17 (2): 34–37.

Likhtenshtein L.Z., Tomilova S.V. Analysis of medical aspects of the effectiveness of professional examinations working on a rotational basis in the North of the Tyumen region. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal*. 2015; 17 (2): 34–37. [In Russian].

3. Иванов А.Н. Реакция тромбоцитов на электромагнитное излучение частотой молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2006; (3): 51–57.

Ivanov A.N. Platelets reaction on electromagnetic radiation at frequency waves of nitric oxide. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2006; (3): 51–57. [In Russian].

4. Костенко Е.В., Маневич Т.М., Разумов Н.А. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний. *Леч. дело*. 2013; 17 (2): 104–116.

Kostenko E.V., Manevich T.M., Razumov N.A. Desynchronosis as one of the most important factors in the occurrence and development of cerebrovascular diseases. *Lechebnoye delo = Med. Care*. 2013; 17 (2): 104–116. [In Russian].

5. Киричук В.Ф., Злобина О.В., Иванов А.Н., Антонова В.М. Функциональная активность тромбоцитов в условиях нарушенного фотопериода. *Рос. физиол. журн.* 2019; 105 (9): 1171–1178. doi: 10.1134/S0869813919090073

Kirichuk V.F., Zlobina O.V., Ivanov A.N., Antonova V.M. Functional activity of platelets in a disturbed photoperiod. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of*

Physiology. 2019; 105 (9): 1171–1178. doi: 10.1134/S0869813919090073. [In Russian].

6. Снежицкий В.А., Побиванцева Н.Ф. Циркадианные ритмы в кардиологической практике. *Журн. Гродненск. гос. мед. ун-та*. 2013; (1): 9–13.

Snezhitskii V.A., Pobivantseva N.F. Circadian rhythms in cardiology practice. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2013; (1): 9–13. [In Russian].

7. Фатеева Н.М., Арефьева А.В., Глухих Т.А. Состояние гемодинамики человека в условиях производственной деятельности на Крайнем Севере. *Здоровье и образование в XXI в.* 2016; 18 (1): 237–239.

Fateeva N.M., Aref'eva A.V., Glukhikh T.A. The state of human hemodynamics in conditions of production activity in the Far North. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke = Health and Education in the 21st Century*. 2016; 18 (1): 237–239. [In Russian].

8. Бондарчук Ю.А., Алексеева О.В., Шахматов И.И., Лебедева Ю.Б., Медведева Е.Ю. Состояние системы гемостаза крыс с разным уровнем двигательной активности после витального стресса. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019; 3 (79): 72–80. doi: 10.25555/THR.2019.3.0893

Bondarchuk Yu.A., Alekseeva O.V., Shakhmatov I.I., Lebedeva Yu.B., Medvedeva E.Yu. The state of the hemostatic system of rats with different levels of motor activity after vital stress. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2019; 3 (79): 72–80. [In Russian]. doi: 10.25555/THR.2019.3.0893

9. Журкин К.И., Злобина О.В., Иванов А.Н., Бугаева И.О. Изменения микроциркуляции и гемокоагуляции при экспериментальном световом десинхронозе. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016; 3 (67): 164–166.

Zhurkin K.I., Zlobina O.V., Ivanov A.N., Bugaeva I.O. Changes in microcirculation and blood coagulation during experimental light desynchronization. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2016; 3 (67): 164–166. [In Russian].

10. Nordoy A., Odegaard A. E. The influence of citrate and heparin on the adhesiveness of rat platelets and human platelets measured *in vitro*. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1963; 15 (4): 399–404. doi:10.3109/00365516309079762

11. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю., Позин Е.Я., Маркосян Р.А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. *Лаб. дело*. 1989; (10): 15–18.

Gabbasov Z.A., Popov E.G., Gavrilov I.Yu., Pozin E.Ya., Markosyan R.A. A new highly sensitive platelet aggregation assay. *Laboratornoe delo = Laboratory Business*. 1989; (10): 15–18. [In Russian].

12. Нестерова М.В. Мелатонин – адаптоген с мультимодальными возможностями. *Мед. совет*. 2015; (18): 50–53.

Nesterova M.V. Melatonin – adaptogen with multimodal capabilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015; (18): 50–53. [In Russian].

13. Арушанян Э.Б. Влияние мелатонина на тромбоцитарный гемостаз и его циркадную организацию. *Экспер. и клин. фармакология*. 2013; 76 (5): 32–36. doi: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-32-36

Arushanyan E.B. The effect of melatonin on platelet hemostasis and its circadian organization. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013; 76 (5): 32–36. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-32-36

14. Лазарева Е.Н., Галимзянов Х.М., Самотруева М.А. Влияние мелаксена на функциональную активность тромбоцитов в условиях экспериментальной гипо- и гиперагрегации. *Биомедицина*. 2015; (2): 55–61.

Lazareva E.N., Galimzyanov Kh.M., Samotrueva M.A. Influence of melaxen on the functional activity of platelets under experimental hypo and hyperaggregation. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2015; (2): 55–61. [In Russian].

15. Лысенко А.С., Редькин Ю.В., Голевцова З.Ш. Мелатонин как элемент патогенетически обоснованной фармакокоррекции посттравматических нарушений гемостаза. *Омск. науч. вестн.* 2003; (2): 164–166.

Lysenko A.S., Red'kin Yu.V., Golevtsova Z.Sh. Melatonin as an element of pathogenetically based pharmacocorrection of post-traumatic hemostasis disorders. *Omskiy nauchnyy vestnik = Omsk Scientific Journal*. 2003; (2): 164–166. [In Russian].

16. Рожкова Е.А., Турова Е.А., Рассулова М.А., Гозулов А.С., Сейфулла Р.Д. Механизмы развития лимитирующих физическую работоспособность нарушений гемодинамики в звене микроциркуляции. *Вест. спорт. науки*. 2013; (2): 25–30.

Rozhkova E.A., Turova E.A., Rassulova M.A., Gozulov A.S., Sejfulla R.D. Mechanisms of development of hemodynamic disorders limiting physical performance in the microcirculation link. *Vestnik sportivnoy nauki = Sports Science Bulletin*. 2013; (2): 25–30. [In Russian].

17. Муляр А.Г., Гасанов М.Т., Ющук Е.Н., Дунаева О.В., Авфукова Ю.С. Рецепторная регуляция активности тромбоцитов. *Экспер. и клин. фармакология*. 2004; 67 (1): 61–68.

Mulyar A.G., Gasanov M.T., Yushchuk E.N., Dunaeva O.V., Avfukova Yu.S. Receptor regulation of platelet activity. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2004; 67 (1): 61–68. [In Russian].

Сведения об авторах:

Вячеслав Федорович Киричук, д.м.н., проф., e-mail: normalf@yandex.ru
Вера Михайловна Романова, e-mail: romanova_v_m@mail.ru
Ольга Вячеславовна Злобина, к.м.н., e-mail: zlobinaow@mail.ru
Ирина Олеговна Бугаева, д.м.н., проф., e-mail: bugaeva@sgmu.ru
Алена Юрьевна Каретникова, e-mail: alyona.karetnikova@mail.ru
Елена Сергеевна Терехина, e-mail: terehinalena2000@gmail.com
Никита Викторович Шляпников, e-mail: shlyap.nikita@gmail.com

Information about the authors:

Vyacheslav F. Kirichuk, doctor of medical sciences, professor, e-mail: normalf@yandex.ru
Vera M. Romanova, e-mail: romanova_v_m@mail.ru
Olga V. Zlobina, candidate of medical sciences, professor, e-mail: zlobinaow@mail.ru
Irina O. Bugaeva, doctor of medical sciences, professor, e-mail: bugaeva@sgmu.ru
Alena Yu. Karetnikova, e-mail: alyona.karetnikova@mail.ru
Elena S. Terekhina, e-mail: terehinalena2000@gmail.com
Nikita V. Shlyapnikov, e-mail: shlyap.nikita@gmail.com

<i>Поступила в редакцию</i>	<i>27.12.2019</i>	<i>Received</i>	<i>27.12.2019</i>
<i>После доработки</i>	<i>14.02.2020</i>	<i>Revision received</i>	<i>14.02.2020</i>
<i>Принята к публикации</i>	<i>14.04.2020</i>	<i>Accepted</i>	<i>14.04.2020</i>

Метрологическая оценка методик контроля показателей безопасности концентратов тромбоцитов лейкоредуцированных

Н.С. Никулина, Е.Н. Калинина, Е.В. Ноздрина, Н.В. Исаева,
Т.В. Кривокорытова, Е.С. Кормщикова

*Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72*

Резюме

Цель исследования – оценить возможность использования методик контроля показателей безопасности концентратов тромбоцитов лейкоредуцированных. **Материал и методы.** Осуществлен анализ 14 образцов концентратов тромбоцитов лейкоредуцированных. Содержание тромбоцитов подсчитывали в 2-сеточной камере Горяева с помощью светового микроскопа «Микмед-1» и методом кондуктометрии с гидродинамическим фокусированием на гематологическом анализаторе «ХТ-4000i». Остаточное количество лейкоцитов определяли лазерной проточной цитофлуориметрией на анализаторе «FACS Canto II». Измерение рН проводили потенциометрически с помощью рН-метра-милливольтметра «рН-150М». Возможность применения методик контроля показателей безопасности оценивали на основании коэффициентов вариации (CV). **Результаты и их обсуждение.** Максимальное значение CV при подсчете содержания тромбоцитов в камере Горяева составило 18,6 %, методом кондуктометрии – 2,8 %. CV при определении остаточного количества лейкоцитов лазерной проточной цитофлуориметрией не превышал 17,5 %. CV потенциометрического способа определения рН составил 0,4 %. **Заключение.** Для контроля содержания тромбоцитов рекомендованы унифицированный подсчет в 2-сеточной камере Горяева и кондуктометрия с гидродинамическим фокусированием на гематологическом анализаторе. Остаточное содержание лейкоцитов следует определять лазерной проточной цитофлуориметрией. Максимальные значения CV приняты за приписанные характеристики сходимости: для унифицированного метода – 18,6 %, для метода кондуктометрии – 2,8 %, для лазерной проточной цитофлуориметрии – 17,5 %, для потенциометрии – 0,4 %.

Ключевые слова: концентрат тромбоцитов, контроль показателей безопасности, методики анализа, приписанная характеристика сходимости.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Автор для переписки: Никулина Н.С., e-mail: nikulina@niigpk.ru

Для цитирования: Никулина Н.С., Калинина Е.Н., Ноздрина Е.В., Исаева Н.В., Кривокорытова Т.В., Кормщикова Е.С. Метрологическая оценка методик контроля показателей безопасности концентратов тромбоцитов лейкоредуцированных. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 28–33. doi: 10.15372/SSMJ20200304

Metrological evaluation of methods for control the safety indicators of leukoreduced platelet concentrates

N.S. Nikulina, E.N. Kalinina, E.V. Nozdrina, N.V. Isaeva,
T.V. Krivokorytova, E.S. Kormshchikova

*Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72*

Abstract

Objective. The aim of research was to evaluate experimentally the feasibility of using of control methods of safety indicators of leukoreduced platelet concentrates (CPI). **Material and methods.** The analysis of 14 leukoreduced platelet concentrates samples was performed. Platelet count was estimated in a 2-grid Goryaev's camera using a «Mikmed-1» light microscope and conductometry with hydrodynamic focusing on an «ХТ-4000i» hematology analyzer. To determine

the residual number of leukocytes, we used the laser flow cytofluorimetry method by «FACS Canto II» analyzer. The pH was measured by the potentiometric method by a pH-millivoltmeter «pH-150M». The feasibility of applying safety performance monitoring techniques was assessed based on the basis of coefficient of variation (*CV*). **Results and discussion.** The maximum *CV* value when calculating the platelet count in the Goryaev's camera was 18,6 %; conductometry method – 2,8 %. *CV* when determining the residual number of leukocytes by laser flow cytofluorimetry did not exceed 17,5 %. The *CV* of the method for determining pH by potentiometric method was 0,4 %. **Conclusion.** To control the platelet count, a unified method of counting in a 2-grid Goryaev's camera and conductometry method with hydrodynamic focusing on hematology analyzer are recommended. Laser flow cytofluorimetry should be used to determine the residual number of leukocytes. The maximum *CV* values were taken as the assigned convergence characteristics: for the unified counting method – not more than 18,6 %, for the conductometry method – not more than 2,8 %, for laser flow cytofluorimetry – not more than 17,5 %, for potentiometry – not more than 0,4 %.

Key words: platelet concentrate, monitoring of safety indicators, analysis methods, attributed convergence characteristics.

Conflict of interests. The authors declare lack of the possible conflicts of interest.

Correspondence author: Nikulina N.S., e-mail: nikulina@niigpk.ru

Citation: Nikulina N.S., Kalinina E.N., Nozdrina E.V., Isaeva N.V., Krivokorytova T.V., Kormshchikova E.S.. Metrological evaluation of methods for control the safety indicators of leukoreduced platelet concentrates. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 28–33 [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200304

Введение

Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 г. № 797 утверждены «Правила заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов» (далее – Правила) и утратило силу Постановление Правительства Российской Федерации от 26 января 2010 г. № 29 «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии». В приложении № 1 Правил приведены перечень и значения показателей безопасности концентратов тромбоцитов лейкоредуцированных (КТл), периодичность контроля [1]. Методики исследования компонентов крови и нормы аналитической точности не регламентированы. В связи с этим метрологическая характеристика количественных методик оценки показателей безопасности КТл и экспериментальное обоснование возможности их применения являются актуальными и своевременными.

Материал и методы

Объектами настоящего исследования служили 14 образцов КТл. Содержание тромбоцитов определяли в семи образцах КТл унифицированным методом в 2-сеточной камере Горяева с помощью светового микроскопа «Микмед-1» («ЛМО», Россия) и кондуктометрией с гидродинамическим фокусированием на гематоло-

гическом анализаторе ХТ-4000i (Sysmex Corporation, Япония) с использованием стандартного комплекта реагентов. Определение остаточного содержания лейкоцитов проводили в пяти образцах КТл лазерной проточной цитофлуориметрией на анализаторе FACS Canto II (BD Biosciences, США) с набором реагентов BD Leuco Count (BD Biosciences). Измерение pH (при температуре 22 °C) в конце срока годности компонента крови осуществляли потенциометрическим методом в 6 образцах КТл с использованием pH-метра-милливольметра pH-150M (РУП «ГЗИЛ», Республика Беларусь).

Аналитическая серия – совокупность измерений, выполненных одновременно в одних и тех же условиях в одном образце – включала в себя 10 измерений показателя безопасности компонента крови.

При выполнении статистической обработки результатов исследования проводили проверку нормальности распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка, вычисление среднего значения M , стандартного отклонения s , коэффициента вариации CV при уровне значимости статистических гипотез 0,05 [2, 3].

Результаты и их обсуждение

Данные определения количества тромбоцитов унифицированным подсчетом и методом кондуктометрии представлены в табл. 1. Характер распределения результатов, полученных в камере Горяева, близок к нормальному, так как $p \geq 0,30$. Средние значения количества тромбоцитов в ис-

Таблица 1. Результаты определения содержания тромбоцитов в образцах КТл
Table 1. The results of determining of platelet content in leukoreduced platelet concentrates samples

№ исследова- вания	Содержание тромбоцитов, $\times 10^9$ клеток в единице в образце						
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№7
<i>Унифицированный метод подсчета в камере Горяева</i>							
1	309,5	277,0	220,8	319,0	200,1	379,9	218,1
2	362,7	304,5	244,8	298,7	207,1	397,3	192,2
3	272,6	259,9	206,4	287,1	203,6	350,9	186,6
4	307,2	377,0	224,0	290,0	201,8	411,8	203,3
5	311,9	362,5	248,0	275,5	210,4	377,0	199,6
6	318,8	400,2	220,8	255,2	205,3	371,2	201,4
7	304,9	451,8	227,2	324,8	175,5	385,7	203,3
8	307,2	356,7	212,8	211,7	242,2	403,1	216,2
9	348,8	262,9	241,6	234,9	193,1	377,0	203,3
10	279,5	350,9	177,6	205,9	201,5	374,1	201,4
<i>p</i>	0,31	0,56	0,39	0,49	0,94	0,77	0,30
<i>M</i>	208,2	340,3	222,4	270,3	204,1	382,8	202,5
<i>s</i>	18,2	63,2	20,8	42,0	16,6	17,6	9,4
<i>CV, %</i>	8,7	18,6	9,4	15,6	8,1	4,6	4,7
<i>Метод кондуктометрии</i>							
1	–(254,3)	335,5	216,0	263,9	200,9	381,9	200,3
2	320,0	334,7	214,6	263,9	206,2	384,0	200,3
3	307,5	335,5	212,6	261,9	205,5	380,8	204,6
4	313,8	330,9	214,9	263,6	202,5	384,8	203,5
5	315,8	338,7	215,8	265,6	200,2	381,4	201,2
6	312,8	337,9	215,7	262,7	202,4	384,0	202,2
7	316,8	332,9	214,6	269,1	202,2	386,0	203,3
8	315,0	335,5	213,6	263,6	205,0	381,4	200,3
9	298,3	335,2	214,9	264,5	199,5	381,1	203,8
10	294,8	333,2	211,0	263,3	200,8	386,0	200,7
<i>p</i>	0,10	0,73	0,15	0,21	0,34	0,10	0,10
<i>M</i>	310,5	335,0	214,4	264,2	202,5	383,1	202,0
<i>s</i>	8,7	2,3	1,6	2,0	2,3	2,1	1,7
<i>CV, %</i>	2,8	0,7	0,7	0,8	1,1	0,5	0,8

Примечание: Здесь и в табл. 2, 3 *p* – уровень значимости для критерия Шапиро – Уилка.

следуемых образцах находились в диапазоне от $(202,5 \pm 9,4) \times 10^9$ до $(382,8 \pm 17,6) \times 10^9$ клеток в единице компонента крови при использовании унифицированного метода. Максимальное значение коэффициента вариации данных составило 18,6 % и принято за приписанную характеристику сходимости [4].

Характер распределения данных содержания тромбоцитов в образце № 1, полученных на гематологическом анализаторе, отличался от нормального ($p = 0,001$), поэтому проводили анализ выпадающих значений. Исключение первого результата $254,3 \times 10^9$ клеток позволило привести характер распределения к нормальному: $p \geq 0,10$, средние значения количества тромбоцитов находились в диапазоне от $(202,0 \pm 1,7) \times 10^9$ до $(383,1 \pm 2,1) \times 10^9$ клеток в единице компонента

крови. Максимальный *CV* данных метода кондуктометрии составил 2,8 %. Указанное значение *CV* приняли за приписанную характеристику методики [4]. Статистически значимых различий в результатах, полученных в камере Горяева и на гематологическом анализаторе ХТ-4000i, не выявлено (значение *p* для критерия Стьюдента не менее 0,24).

Рассмотрена возможность применения унифицированного подсчета и метода проточной цитометрии с помощью гематологического анализатора для оценки остаточного содержания лейкоцитов в КТл, исходя из максимально допустимого значения показателя 1×10^6 клеток в единице компонента крови [1]. Наименьшее количество лейкоцитов, сосчитанных в камере Горяева, определяется как одна клетка в световом поле,

Таблица 2. Результаты определения остаточного содержания лейкоцитов в образцах КТл

Table 2. The results of determining of leukocyte residual number in leukoreduced platelet concentrates samples

№ исследования	Остаточное содержание лейкоцитов, $\times 10^6$ клеток в единице в образце				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
1	0,17	0,51	0,07	0,28	0,04
2	0,26	0,53	0,06	0,19	0,04
3	0,30	0,40	0,08	0,21	0,03
4	0,21	0,44	0,07	0,20	0,02
5	0,21	0,34	0,05	0,19	0,03
6	0,29	0,36	0,08	0,23	0,02
7	0,23	0,48	0,05	0,19	0,03
8	0,23	0,41	0,06	0,19	0,03
9	0,20	0,54	0,08	0,15	0,04
10	0,21	0,35	0,05	0,25	0,03
<i>p</i>	0,46	0,35	0,39	0,45	0,63
<i>M</i>	0,23	0,44	0,07	0,21	0,03
<i>s</i>	0,04	0,08	0,01	0,04	0,01
<i>CV</i> , %	16,9	17,4	17,5	17,4	17,4

Таблица 3. Результаты определения pH в образцах КТл

Table 3. The results of determining pH in leukoreduced platelet concentrates samples

№ исследования	Значение pH в образце					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
1	7,30	7,37	7,32	7,38	7,12	7,09
2	7,27	7,42	7,26	7,33	7,13	7,12
3	7,30	7,39	7,28	7,34	7,12	7,07
4	7,29	7,38	7,26	7,37	7,13	7,13
5	7,33	7,37	7,28	7,34	7,10	7,09
6	7,32	7,42	7,26	7,30	7,14	7,13
7	7,32	7,40	7,28	7,31	7,11	7,11
8	7,34	7,38	7,30	7,34	7,14	7,09
9	7,34	7,38	7,31	7,34	7,14	7,11
10	7,35	7,40	7,30	7,38	7,12	7,08
<i>p</i>	0,70	0,15	0,23	0,27	0,28	0,41
<i>M</i>	7,32	7,39	7,29	7,34	7,13	7,10
<i>s</i>	0,03	0,02	0,02	0,03	0,01	0,02
<i>CV</i> , %	0,3	0,3	0,3	0,4	0,2	0,3

что соответствует $3,125 \times 10^6$ клеток в единице КТл при среднем объеме трансфузионной дозы 250 мл. Согласно технической документации на гематологический анализатор ХТ-4000i, фоновым диапазоном считается концентрация лейкоцитов от 0 до $0,1000 \times 10^3$ клеток в мкл. При пересчете на единицу компонента крови это составляет от 0 до 25×10^6 клеток. Таким образом, обе методики не обладают достаточной чувствительностью для определения остаточного содержания лейкоцитов в КТл.

Альтернативой данным методам является лазерная проточная цитофлуориметрия с нижним порогом обнаружения лейкоцитов в трансфузионной среде $0,0025 \times 10^6$ клеток в единице ком-

понента крови, что удовлетворяет требованию к чувствительности метода для определения остаточного содержания лейкоцитов. Результаты применения лазерной проточной цитофлуориметрии для определения остаточного содержания лейкоцитов представлены в табл. 2. Характер распределения данных близок к нормальному ($p \geq 0,35$). Средние значения показателя находились в диапазоне от $(0,03 \pm 0,01) \times 10^6$ до $(0,44 \pm 0,08) \times 10^6$ клеток в единице компонента крови. Максимальный *CV* составил 17,5 % и принят за приписанную характеристику сходимости методики [4].

Результаты измерения pH, представленные в табл. 3, имели нормальное распределение ($p \geq 0,15$). Средние значения pH находились в

диапазоне от $7,10 \pm 0,02$ до $7,39 \pm 0,02$. Максимальное значение CV составило 0,4 % и принято за характеристику сходимости методики определения рН в КТл [4].

Заключение

В ходе исследования установлены приписанные характеристики сходимости и экспериментально обоснован выбор методик контроля показателей безопасности КТл. Контроль содержания тромбоцитов можно осуществлять с использованием камеры Горяева или гематологического анализатора «ХТ-4000i». Автоматизированный метод позволяет быстрее получать результаты с низкой вариабельностью при меньших трудозатратах. Приписанная характеристика сходимости унифицированного метода подсчета составила 18,6 %, кондуктометрии – 2,8 %. Для оценки остаточного содержания лейкоцитов в КТл рекомендуется лазерная проточная цитофлуориметрия, характеризующаяся сходимостью 17,5 %. Для методики контроля рН потенциометрическим методом с помощью рН-метра-милливольтметра рН-150М установлена приписанная характеристика сходимости 0,4 %.

Настоящее исследование позволило оценить возможность применения методик анализа показателей безопасности КТл. Результаты метрологической оценки включены в методические рекомендации «Методы контроля качества тромбоцитных компонентов крови».

Список литературы/References

1. Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Правила заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72184110/>
2. Декрет of the Government of the Russian Federation No. 797 of June 22, 2019 «Rules for the collection, storage, transportation and clinical use of donated blood and its components». Access mode: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72184110> [In Russian].
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
4. Glants S. Primer of Biostatistics. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. [In Russian].
5. Макарова Н.В., Трофимец В.Я. Статистика в Excel: учеб. пособие. М.: Финансы и статистика, 2002. 386 с.
6. Makarova N.V., Trofimets V.Ya. Statistics in Excel. Moscow: Finansy i statistika, 2002. 386 p. [In Russian].
7. МИ 2377-98 ГСИ. Государственная система обеспечения единства измерений. Разработка и аттестация методик выполнения измерений. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200005227>
8. MI 2377-98. State system for ensuring the uniformity of measurements. Development and certification of measurement procedures. Access mode: <http://docs.cntd.ru/document/1200005227> [In Russian].

Сведения об авторах:

Наталья Сергеевна Никулина, e-mail: nikulina@niigpk.ru
Елена Николаевна Калинина, e-mail: kalininaen@niigpk.ru
Елена Васильевна Поздрин, e-mail: lena_nozdrina@mail.ru
Наталья Васильевна Исаева, к.б.н., e-mail: isaeva@niigpk.ru
Татьяна Валериевна Кривокорытова, e-mail: krivokorytova@niigpk.ru
Елена Сергеевна Кормщикова, e-mail: kormschikova@niigpk.ru

Information about the authors:

Natalia S. Nikulina, e-mail: nikulina@niigpk.ru
Elena N. Kalinina, e-mail: kalininaen@niigpk.ru
Elena V. Nozdrina, e-mail: lena_nozdrina@mail.ru
Natalya V. Isaeva, candidate of biological sciences, e-mail: isaeva@niigpk.ru
Tatyana V. Krivokorytova, e-mail: krivokorytova@niigpk.ru
Elena S. Kormshchikova, e-mail: kormschikova@niigpk.ru

<i>Поступила в редакцию</i>	<i>31.10.2019</i>	<i>Received</i>	<i>31.10.2019</i>
<i>После доработки</i>	<i>05.03.2020</i>	<i>Revision received</i>	<i>05.03.2020</i>
<i>Принята к публикации</i>	<i>25.04.2020</i>	<i>Accepted</i>	<i>25.04.2020</i>

Морфологические особенности нейронов теменной коры и гиппокампа крыс после субтотальной церебральной ишемии на фоне введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, С.М. Зиматкин

*Гродненский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80*

Резюме

Цель исследования – изучить морфологические особенности нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с субтотальной церебральной ишемией (СИГМ) на фоне введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК). **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 24 белых беспородных крысах-самцах. Оперативные вмешательства осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40–50 мг/кг). Острую СИГМ моделировали путем двусторонней перевязки общих сонных артерий. Животным основной группы ($n = 6$, СИГМ + омега-3 ПНЖК) до ишемии в течение недели вводили внутривенно препарат омега-3 ПНЖК в дозе 5 мг/кг массы тела. В группе сравнения ($n = 6$, СИГМ) препарат не использовали, контролем ($n = 6$) служили ложнопериоперированные животные, которым выполняли разрез кожи без перевязки. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии, быстро извлекали головной мозг, кусочки переднего отдела коры больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1%-м толуидиновым синим по методу Ниссля. На срезах изучали морфологические изменения нейронов теменной коры и поля СА1 гиппокампа. **Результаты и их обсуждение.** У животных обеих опытных групп выявили морфофункциональные нарушения в теменной коре и гиппокампе. Значимого влияния на размеры и форму нейронов как теменной коры, так и гиппокампа назначение омега-3 ПНЖК не оказало. В гиппокампе введение препарата омега-3 ПНЖК приводило к уменьшению количества гиперхромных сморщенных нейронов (на 20 %) и увеличению числа гиперхромных (на 31 %). Количество клеток-теней в данном отделе не отличалось от показателей контрольной группы. В теменной коре корригирующего эффекта отмечено не было. **Заключение.** СИГМ приводит к развитию морфофункциональных нарушений коры головного мозга. Введение омега-3 ПНЖК оказывает положительный эффект на состояние нейронов гиппокампа крыс, снижая количество их дегенеративных форм. Полученные данные могут служить основой для поиска новых подходов к терапии острого ишемического инсульта – одной из актуальных проблем неврологии.

Ключевые слова: церебральная ишемия, неокортекс, гиппокамп, нейроны, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Бонь Е.И., e-mail: asphodela@list.ru

Для цитирования: Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфологические особенности нейронов теменной коры и гиппокампа крыс после субтотальной церебральной ишемии на фоне введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 34–40. doi: 10.15372/SSMJ20200305

Morphological features of parietal cortex and hippocampus neuron of rats following subtotal cerebral ischemia associated with omega-3 polyunsaturated fatty acids injection

E.I. Bon, N.Ye. Maksimovich, S.M. Zimatkin

*Grodno State Medical University
Republic Belarus, 230009, Grodno, Gorkogo str., 80*

Abstract

Aim of the study was to investigate the morphological features of neurons of the parietal cortex and hippocampus of rats with subtotal cerebral ischemia (SACI) during administration of omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFA). **Materials and methods.** The experiments were performed on 24 white outbred male rats. Surgical interventions were carried out under conditions of intravenous thiopental anesthesia (40–50 mg/kg). Acute SACI was modeled by bilateral ligation of the common carotid arteries. The animals of the main group ($n = 6$, SACI + omega-3 PUFA) received intragastric injections of omega-3 PUFA preparation at a dose of 5 mg/kg body weight prior to ischemia for a week. In the comparison group ($n = 6$, SACI), the drug was not used; the control ($n = 6$) was sham operated animals, which were incised without skin ligation. Animals were decapitated after 60 minutes of ischemia. In rats, morphological changes in the neurons of the parietal cortex and the CA1 field of the hippocampus were studied. For morphometric and histochemical studies, animals were quickly removed after decapitation of the brain, pieces of the anterior cortex of the cerebral hemispheres were fixed in Carnoy fluid. Serial paraffin sections were stained with 0.1 % toluidine blue according to the Nissl method. Statistical hypothesis testing was performed using the Kruskal-Wallis ANOVA test. **Results and discussion.** The morphological and functional disorders in the parietal cortex and hippocampus have been revealed in animals of both experimental groups. The appointment of omega-3 did not significantly affect the size and shape of neurons in both the parietal cortex and the hippocampus. In the hippocampus, the administration of omega-3 polyunsaturated fatty acids resulted in a decrease in the number of hyperchromic shriveled neurons (by 20%) and an increase in hyperchromic neurons by 31 %. The number of shadow cells in this section did not differ from the indices of the control group. In the parietal cortex, no corrective effect was noted. **Conclusions.** Thus, subtotal cerebral ischemia leads to the development of morphofunctional disorders of the cerebral cortex. Administration of omega-3 had a positive effect on the state of rat hippocampal neurons, reducing the number of degenerative forms of neurons. The data obtained can serve as the basis for the search for new approaches to the treatment of acute ischemic stroke, which is one of the urgent problems of experimental and clinical neurology.

Key words: cerebral ischemia, neocortex, hippocampus, neurons, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Bon E.I., e-mail: asphodela@list.ru

Citation: Bon E.I., Maksimovich N. Ye., Zimatkin S.M. Morphological features of parietal cortex and hippocampus neuron of rats following subtotal cerebral ischemia associated with omega-3 polyunsaturated fatty acids injection. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 34–40 [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200305

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения – одна из наиболее актуальных проблем в современной медицине. Частота инсультов колеблется в различных регионах мира от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год, значительно увеличиваясь с возрастом [1, 2]. Цереброваскулярные заболевания ишемического генеза имеют тенденцию к росту, омоложению, сопряжены с тяжелым клиническим течением, высокими показателями инвалидности и смертности. Актуальность проблемы цереброваскулярных заболеваний можно с полным основанием определить как чрезвычайную, требующую концентрации усилий специалистов разных профилей для ее решения [1–3]. Поиск новых подходов к терапии острого ишемического инсульта является одной из актуальных проблем экспериментальной и клинической неврологии.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК) осуществляют контроль над работой иммунной и репродуктивной систем, являясь предшественниками биосинтеза простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов и дру-

гих цитокинов [4]. Важная роль омега-3 ПНЖК состоит в обеспечении функционирования клеточных мембран, трансмембранных ионных каналов и регуляции физиологических процессов путем синтеза липидных медиаторов, которые, встраиваясь в фосфолипидный слой клеточных мембран, влияют на их текучесть. Омега-3 ПНЖК участвуют в реализации основных функций нейронов, таких как передача импульсов и работа рецепторов. Нейроны головного мозга, являясь электрически активными клетками, богатыми ионными каналами, наиболее чувствительны к дефициту полиненасыщенных жирных кислот [5, 6].

Цель исследования – изучение морфологических особенностей нейронов теменной коры и гиппокампа крыс после субтотальной церебральной ишемии на фоне введения омега-3 ПНЖК.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 18 самцах беспородных белых крыс массой 210 ± 20 г. В ходе исследования соблюдались все требования Директивы Европейского парламента и Совета

Европейского Союза 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Крыс содержали в проветриваемом помещении при температуре 22 °С, достаточном освещении, на стандартном рационе вивария, со свободным доступом к корму и воде. В одной клетке находилось не более пяти особей [7].

Контрольную группу составили ложнооперированные крысы ($n = 6$). Субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40–50 мг/кг). Крысам основной группы ($n = 6$, СИГМ + омега-3 ПНЖК) до перевязки общих сонных артерий в течение недели внутрижелудочно давали препарат омега-3 ПНЖК в дозе 5 мг/кг массы тела. В группе сравнения ($n = 6$, СИГМ) профилактическое введение препарата не проводили. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии.

У крыс изучали морфологические изменения нейронов теменной коры и поля СА1 гиппокампа. Для морфометрического исследования после декапитации быстро извлекали головной мозг; кусочки переднего отдела коры больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1%-м толуидиновым синим по методу Ниссля. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss AG, ФРГ), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию теменной коры и гиппокампа в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [8]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пятого слоя парietальной коры и пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа (всего по 180 нейронов на группу). Определяли общую численную плотность (на 1 мм²) больших пирамидных нейронов теменной коры и гиппокампа. Среди них различали клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии): нормохромные – умеренно окрашенные, гиперхромные – темные, гиперхромные сморщенные – очень темные, с деформированными перикарионами, гипохромные – светло окрашенные и клетки-тени – почти прозрачные. Количество клеток каждого типа подсчитывали на 1 мм² ткани мозга. Для изучения размеров и формы перикарионов нейронов с помощью программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США)

измеряли их площадь, форм-фактор (параметр сферичности и складчатости, рассчитывается как $4\pi S/P^2$, где S – площадь, P – периметр клетки) и фактор элонгации (параметр сферичности, рассчитывается как отношение максимального диаметра клетки к минимальному).

Для статистического анализа полученных в эксперименте данных использовали методы непараметрической статистики. Для каждого показателя определяли 25-ю, 50-ю и 75-ю процентиля. Количественные результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль. Статистически значимыми различия между группами считали при уровне $p < 0,05$ (критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса) [9].

Результаты и их обсуждение

При морфометрии нейронов теменной коры и гиппокампа в группе сравнения выявлено значительное уменьшение площади их перикарионов – на 53 % ($p < 0,05$) и 49 % ($p < 0,05$), увеличивалась вытянутость тел нейронов на 20 % ($p < 0,05$) в каждом из изучаемых отделов коры, уменьшалась их округлость на 11 % ($p < 0,05$) и 22 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1). Предполагается, что данные изменения размеров и формы нейронов обусловлены водно-электролитными нарушениями, а также денатурацией белка. Назначение омега-3 ПНЖК не влияло статистически значимо на площадь и форму нейронов ($p > 0,05$).

У животных группы сравнения отмечалось уменьшение количества нормохромных нейронов и увеличение количества гиперхромных нейронов, а также дегенеративных форм – гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней как в теменной коре, так и в гиппокампе (табл. 2, рисунок) по сравнению с показателями в контрольной группе: в теменной коре – на 79 % ($p < 0,05$), на 80 % ($p < 0,05$) и на 67 % ($p < 0,05$), в гиппокампе – на 77 % ($p < 0,05$), на 80 % ($p < 0,05$) и на 67 % ($p < 0,05$) соответственно. У животных основной группы по сравнению с контролем в гиппокампе повышалось количество гиперхромных сморщенных нейронов (на 75 %, $p < 0,05$) и гиперхромных нейронов (на 84 %, $p < 0,05$), по сравнению с группой без лечения уменьшалось число гиперхромных сморщенных нейронов (на 20 %, $p < 0,05$) и возрастало количество гиперхромных нейронов (на 31 %, $p < 0,05$). Количество клеток-теней в гиппокампе крыс основной и контрольной групп не различалось ($p < 0,05$).

По данным литературных источников, при СИГМ в теменной коре происходят существен-

Таблица 1. Размеры и форма перикарионов нейронов

Table 1. Size and shape of neuron pericarion

Показатель	Контроль		СИГМ		СИГМ + омега-3 ПНЖК	
	Теменная кора	Гиппокамп	Теменная кора	Гиппокамп	Теменная кора	Гиппокамп
Площадь, мкм ²	145 (130; 154)	109 (100; 122)	69 (67; 74)*	56 (55; 57)*	68 (50; 84)*	58 (53; 84)*
Форм-фактор, ед.	0,9 (0,9; 0,9)	0,9 (0,9; 0,9)	0,8 (0,8; 0,8)*	0,7 (0,7; 0,8)*	0,7 (0,7; 0,8)*	0,8 (0,6; 0,8)*
Фактор элонгации, ед.	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	1,5 (1,4; 1,5)*	1,5 (1,4; 1,6)*	1,4 (1,4; 1,5)*	1,4 (1,4; 1,4)*

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2. Численная плотность нейронов в зависимости от хромотофилии

Table 2. Numerical density of neurons depending on colouring

Тип нейронов	Контроль		СИГМ		СИГМ + омега-3 ПНЖК	
	Теменная кора	Гиппокамп	Теменная кора	Гиппокамп	Теменная кора	Гиппокамп
Нормохромные	3208 (3178; 3245)	3003 (2989; 1945)	1932 (1920; 1945)*	2062 (2009; 2298)*	2143 (1942; 2143)*	2052 (2001; 2167)*
Гиперхромные	201 (201; 268)	167 (134; 201)	938 (804; 938)*	737 (670; 938)*	1072 (804; 1072)*	1072 (1072; 1140)+
Гиперхромные сморщенные	134 (67; 134)	134 (0; 134)	670 (670; 670)*	670 (670; 670)*	603 (536; 670)*	536 (536; 536)+
Гипохромные	335 (268; 335)	201 (134; 268)	368 (335; 402)	368 (268; 469)	269 (269; 404)	404 (404; 404)
Клетки-тени	134 (0; 134)	134 (134; 134)	404 (269; 404)*	402 (269; 402)*	269 (269; 269)*	134 (134; 269)

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – контроля, + – группы «СИГМ».

ные морфологические изменения – уменьшение размеров и деформация перикарионов нейронов, появление большого количества гиперхромных нейронов, которые часто расцениваются в качестве маркеров ишемии [10–12]. Интенсивная окраска их цитоплазмы обусловлена существенным преобладанием доли свободных рибосом, образующих обширные скопления. Фиксация рибосом к мембранам гранулярной эндоплазматической сети является энергозависимым процессом, обеспечиваемым рибофорином, и дегрануляция цистерн гранулярной эндоплазматической сети свидетельствует о нарастающем энергодефиците. Дегенеративные изменения гранулярной эндоплазматической сети приводит к накоплению синтезированных белков в цитоплазме. Под воздействием развивающейся гипоксии и ацидоза нарастает их денатурация. Сморщивание гиперхромных нейронов происходит вследствие потери воды из-за энергетических и ионных нарушений, которые об-

условливают уменьшение размеров и деформацию перикарионов. Сморщенные нейроны утрачивают функциональную активность и в последующем фагоцитируются микроглией [10, 13, 14].

Благоприятный эффект ПНЖК на состояние нейронов гиппокампа в условиях СИГМ может быть связан с уменьшением выработки тромбоксана А₂ тромбоцитами, увеличением уровня тканевого активатора плазминогена и улучшением текучести оболочки эритроцитов, что приводит к уменьшению вязкости, улучшению реологических свойств крови и мозгового кровообращения. Омега-3 ПНЖК также обладают противовоспалительным действием за счет встраивания в фосфолипидный слой клеточных мембран моноцитов, лейкоцитов, эндотелиальных клеток, что сопровождается уменьшением выработки медиаторов воспаления и адгезии лейкоцитов к эндотелиальной стенке. Кроме того, ПНЖК влияют на синтез простагландинов, регулирующих сосудистый

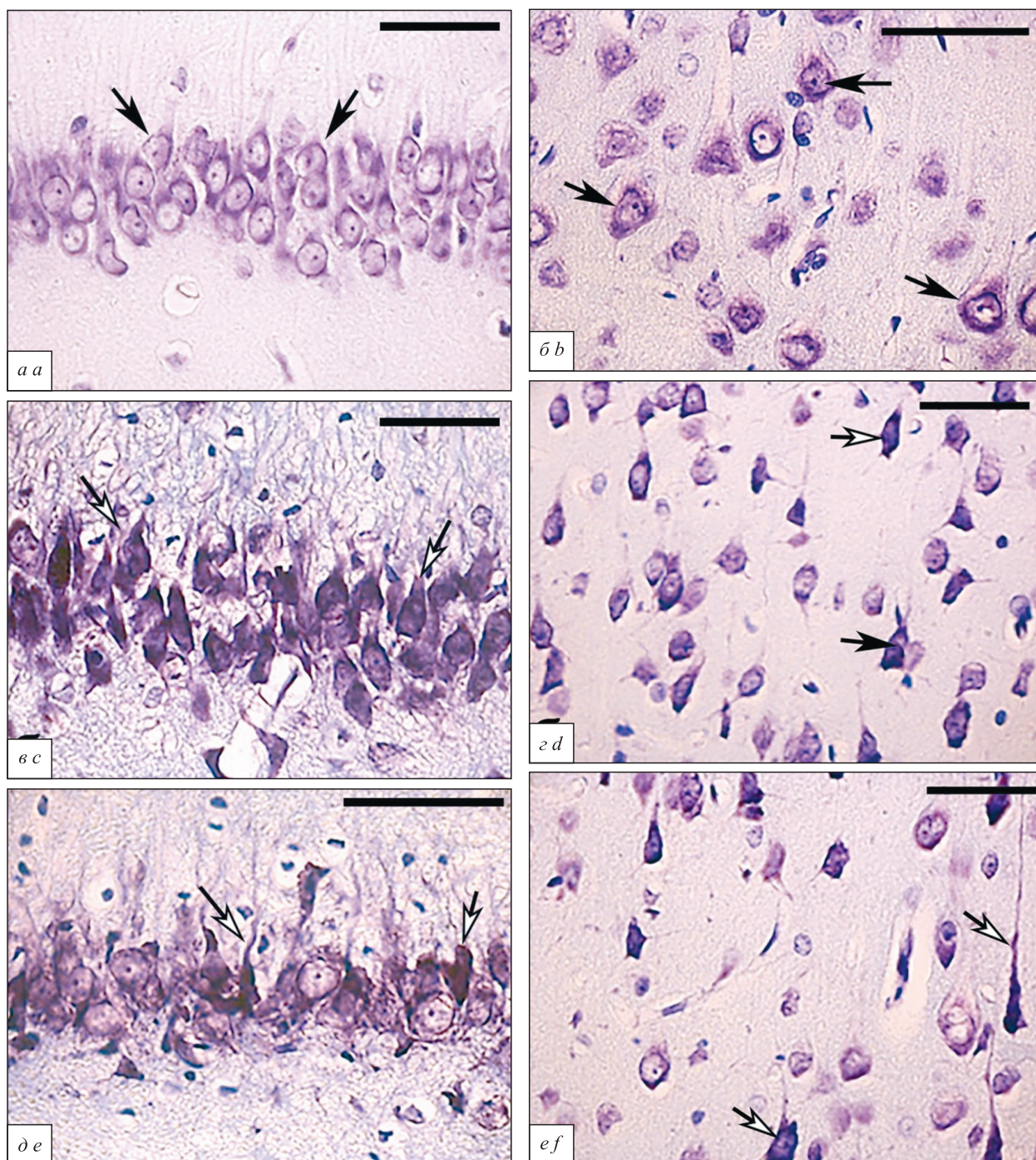


Рис. Нейроны пирамидного слоя CA1 гиппокампа (а, в, з) и теменной коры (б, г, е): контроль (а, б), СИГМ (в, г), СИГМ + омега-3 (д, е). Черные стрелки – нормохромные нейроны, белые стрелки – гиперхромные сморщенные нейроны. Окраска по Нислю, шкала – 50 мкм

Fig. Neurons of the pyramidal layer CA1 of hippocampus (a, c, e) and parietal cortex (b, d, f): control (a, b), SCI (c, d), SCI + omega-3 PUFA (e, f). Black arrows indicates normochromic neurons, white arrows indicates hyperchromic shrunken neurons. Nissl staining, scale 50 μm

тонус и препятствующих вазоконстрикции под влиянием катехоламинов, что обуславливает умеренный гипотензивный эффект [4–6]. Нейроны гиппокампа, как филогенетически более древнего отдела коры, менее чувствительны к гипоксии,

и поэтому именно в данном отделе головного мозга омега-3 ПНЖК оказали некоторое корректирующее действие (уменьшение количества патологических форм нейронов – гиперхромных сморщенных и клеток-теней).

Заключение

Таким образом, СИГМ приводит к развитию морфофункциональных нарушений коры головного мозга. Введение омега-3 ПНЖК положительно влияет на состояние нейронов гиппокампа крыс, снижая количество дегенеративных форм нейронов. Полученные данные могут служить основой для поиска новых подходов к терапии острого ишемического инсульта, что является одной из актуальных проблем неврологии.

Список литературы / References

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга. *Биомедицина*. 2018; 14 (2): 59–71.
2. Bon E.I., Maksimovich N.Ye. Methods of modeling morphological and functional markers of cerebral ischemia. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2018; 14 (2): 59–71. [In Russian].
3. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons. *Bio-process Engineering*. 2018; 2 (1): 1–5. doi: 10.11648/j.be.20180201.11
4. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28: 1526–1531. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00258-6
5. Wu B., Song Q., Zhang Y., Wang C., Yang M., Zhang J., Han W., Jiang P. Antidepressant activity of ω -3 polyunsaturated fatty acids in ovariectomized rats: role of neuroinflammation and microglial polarization. *Lipids Health Dis.* 2020; 19 (1): 4–8. doi: 10.1186/s12944-020-1185-2
6. Kaliannan K., Li X.Y., Wang B., Pan Q., Chen C.Y., Hao L., Xie S., Kang J.X. Multi-omic analysis in transgenic mice implicates omega-6/omega-3 fatty acid imbalance as a risk factor for chronic disease. *Commun. Biol.* 2019; 2 (1): 276–280. doi: 10.1038/s42003-019-0521-4
7. Khunt D., Shrivastava M., Polaka S., Gondaliya P., Misra M. Role of omega-3 fatty acids and butter oil in targeting delivery of donepezil hydrochloride microemulsion to brain via the intranasal route: a comparative study. *AAPS PharmSciTech.* 2020; 21 (2): 45–50. doi: 10.1208/s12249-019-1585-7
8. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 241 с.
9. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. Eds. N.N. Karkishchenko, S.V. Gracheva. Moscow: Profil-2S, 2010. 241 p. [In Russian].
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, 1998. 242 p.
11. Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учеб.-метод. пособие. Минск: Институт подготовки научных кадров Национальной академии наук Беларуси, 2008. 235 с.
12. Batin N.V. Computer statistical data analysis. Minsk, 2008. 235 p. [In Russian].
13. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга. *Морфология*. 2017; (6): 81–86.
14. Zimatkin S.M., Bon E.I. Dark neurons in the brain. *Morfologiya = Morphology*. 2017; (6): 81–86. [In Russian].
15. Мартынова О.В., Тверской А.В., Покровский М.В., Мартынов М.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Анциферов О.В., Мухина Т.С. Морфологические изменения нейронов головного мозга крыс при двух-, четырехсосудистой моделях ишемического повреждения головного мозга крыс и их коррекция тадалафилом в эксперименте. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2016; (6): 56–61.
16. Martynova O.V., Tverskoy A.V., Pokrovsky M.V., Martynov M.A., Shkileva I.Yu., Shelyakina E.V., Antsiferov O.V., Mukhina T.S. Morphological changes in rat brain neurons in two-, four-vascular models of ischemic damage to rat brain and their correction with tadalafil in the experiment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2016; (6): 56–61. [In Russian].
17. Рузан Т.А., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональные изменения нейронов фронтальной коры головного мозга в условиях его ишемии-реперфузии. *Журн. Гродненск. гос. мед. ун-та*. 2012; (4): 35–38.
18. Rukan T.A., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M. Morphofunctional changes in the neurons of the frontal cortex of the brain under conditions of its ischemia-reperfusion. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2012; (4): 35–38. [In Russian].
19. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. Омск, 1999. 446 с.
20. Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. Postanoxic encephalopathy. Omsk, 1999. 446 p. [In Russian].
21. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of «dark» neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system. *Brain Res.* 2009; 1270: 152–156. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.020

Информация об авторах:

Елизавета Игоревна Бонь, к.б.н., e-mail: asphodela@list.ru

Наталья Евгеньевна Максимович, д.м.н., проф., e-mail: mne@grsmu.by

Сергей Михайлович Зиматкин, д.б.н., проф., e-mail: smzimatkin@mail.ru

Information about the authors:

Elizaveta I. Bon, candidate of biological science, e-mail: asphodela@list.ru

Natalia Ye. Maksimovich, doctor of medical science, professor, e-mail: mne@grsmu.by

Sergey M. Zimatkin, doctor of biological science, professor, e-mail: smzimatkin@mail.ru

Поступила в редакцию 16.01.2020

После доработки 02.03.2020

Принята к публикации 20.04.2020

Received 16.01.2020

Revision received 02.03.2020

Accepted 20.04.2020

Современные подходы и диагностические инструменты в арсенале нейрохирурга: разбор клинического случая пациента с интракраниальной гипотензией и сопутствующей дегенеративной патологией позвоночника

А.Л. Кривошапкин^{1,2}, И.Д. Савицкий^{1,2}, А.С. Гайтан^{1,2}, И.А. Кротенкова², Г.С. Сергеев², О.А. Абдуллаев^{1,2}, Э. Чеснулис²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² АО «Европейский медицинский центр»
129090, г. Москва, ул. Щепкина, 35

³ Научный центр неврологии
125367, г. Москва, Волоколамское ш., 80

Резюме

Представлен клинический случай пациентки 47 лет, поступившей в клинику Новосибирского государственного медицинского университета с диагнозом «мальформации Арнольда – Киари I степени» и распространенной гидросирингомиелией. Ее основными жалобами были выраженная головная боль и хронический болевой синдром в левой половине лица, в левой руке, а также в груди слева. По данным МРТ головного мозга выявлены изменения, характерные для интракраниальной гипотензии, которая была подтверждена при измерении ликворного давления во время проведения компьютерно-томографической (КТ) миелографии. Также по данным КТ-миелографии установлено наличие ликворно-венозной фистулы на грудном уровне, по поводу которой пациентка была успешно прооперирована, что подтверждалось как постепенным регрессом симптоматики, так и исчезновением патологических рентгенологических изменений. В позднем послеоперационном периоде возобновились боли в левой руке, что было интерпретировано как следствие сопутствующей дегенеративной патологии шейного отдела позвоночника. В связи с этим пациентке, имеющей левостороннюю фораминальную грыжу межпозвоночного диска на уровне С5-С6, была выполнена трансфораминальная эпидуральная блокада левого С6 корешка с применением растворов местного анестетика и глюкокортикостероида. Уже по истечении первой недели после манипуляции пациентка сообщила о существенном снижении боли в руке, что подтвердило дискогенный характер радикулярного синдрома. Интракраниальная гипотензия должна рассматриваться в дифференциальном ряду у пациентов, страдающих головными болями и с наличием МР-картины «провисания» ствола мозга и миндалик мозжечка, сопровождающейся наличием сирингомиелической спинно-мозговой кисты. В то же время трансфораминальная эпидуральная блокада представляется эффективным лечебным и диагностическим инструментом в арсенале современного нейрохирурга, позволяющим установить причину и точный уровень радикулярной патологии.

Ключевые слова: спонтанная интракраниальная гипотензия, ликворно-венозная фистула, ликворея, МРТ, КТ-миелография, трансфораминальная эпидуральная блокада, грыжа диска, радикулопатия, боль.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кривошапкин А.Л., e-mail alkr01@yandex.ru

Для цитирования: Кривошапкин А.Л., Савицкий И.Д., Гайтан А.С., Кротенкова И.А., Сергеев Г.С., Абдуллаев О.А., Чеснулис Э. Современные подходы и диагностические инструменты в арсенале нейрохирурга: разбор клинического случая пациента с интракраниальной гипотензией и сопутствующей дегенеративной патологией позвоночника. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 41–49. doi: 10.15372/SSMJ20200306

Modern approaches and diagnostic tools in neurosurgical practice: a case of patient with intracranial hypotension and secondary cervical spine degeneration

A.L. Krivoshapkin^{1,2}, I.D. Savitskiy^{1,2}, A.S. Gaytan^{1,2}, I.A. Krotenkova^{2,3}, G.S. Sergeev², O.A. Abdullaev^{1,2}, E. Chesnulis²

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *European Medical Center
129090, Moscow, Shchepkina str., 35*

³ *Radiology Department, Research Center of Neurology
125367, Moscow, Volokolamskoye hwy., 80*

Abstract

We report a case of a 47-years old woman presented to our department with the diagnosis of Chiari I malformation and extensive hydrosyringomyelia. Her main complains were severe headache and chronic pain syndrome in the left side of her breast and left arm. Magnetic resonance imaging (MRI) showed alterations suggestive of the presence of intracranial hypotension (IH), that was confirmed by measurement of cerebrospinal fluid (CSF) opening pressure and then CSF venous fistula was detected by computed tomography myelography (CTM). She was successfully surgically treated which led to the regression of the clinical symptoms and radiological alterations. Nevertheless, during her recovery after surgery she had an episode of recurrent left arm pain, which was interpreted as secondary cervical spine degeneration consequence. MRI confirmed C5-C6 disc herniation and transforaminal epidural injection of local anesthetic and corticosteroid solutions was performed. A week later she already felt significant improvement as her pain syndrome regressed a lot. IH should be considered in the differential diagnosis of headache and sagging brainstem and tonsils with cord syrinx on MRI and should not be misinterpreted as Chiari malformation. At the same time, transforaminal epidural injection appears to be an effective tool in modern neurosurgical practice allowing to determine the reason and accurate radiculopathy level.

Key words: spontaneous intracranial hypotension, cerebrospinal venous fistula, cerebrospinal fluid leak, MRI, CT myelography, transforaminal epidural injection, disc herniation, radiculopathy, pain.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflict of interest.

Correspondence author: Krivoshapkin A.L., e-mail alkr01@yandex.ru

Citation: Krivoshapkin A.L., Savitskiy I.D., Gaytan A.S., Krotenkova I.A., Sergeev G.S., Abdullaev O.A., Chesnulis E. Modern approaches and diagnostic tools in neurosurgical practice: a case of patient with intracranial hypotension and secondary cervical spine degeneration. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 41–49. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200306

Введение

Спонтанная интракраниальная гипотензия (ИГ) – достаточно редкий синдром, представляющий собой снижение ликворного давления. Позиционная головная боль является ведущим признаком данной патологии, при этом клиническая картина может быть также представлена как классическими общемозговыми симптомами (головная боль, не связанная с положением тела, головокружение, тошнота и/или рвота), так и менингеальной (ригидность затылочных мышц), очаговой (боль, слабость или снижение чувстви-

тельности в конечности) и другой симптоматикой (свето- или звукобоязнь). Так или иначе постуральная головная боль не является обязательным симптомом ИГ, что может приводить к ошибочно установленному диагнозу. Ключом к правильной диагностике и оказанию эффективной помощи в подобных случаях является взвешенный междисциплинарный подход вкупе со знанием классической МР-картины данной патологии.

Клинический случай. Пациентка 47 лет обратилась за консультацией нейрохирурга в клинику Новосибирского государственного медицинского университета для получения второго мнения от-

носителем предложенной ей ранее трепанации задней черепной ямки по поводу мальформации Арнольда – Киари 1-й степени. Женщина жаловалась на эпизоды выраженной головной боли в затылочной области в течение последних 5 лет, которые усиливались при покашливании и не были связаны с положением тела. У нее также отмечались парестезии и снижение температурной чувствительности левой половины лица, шеи, груди и левой руки, которые впоследствии трансформировались в нейропатический болевой синдром в указанных зонах. Консервативное лечение с применением прегабалинов оказалось малоэффективным, а симптоматика продолжила прогрессировать и в последние полгода обрела хронический характер. Около трех лет назад пациентка испытывала чувство «сглатывания жидкости», не связанного с процессом приема пищи. Наличие в анамнезе черепно-мозговых или спинальных травм отрицает. Нейрохирургических вмешательств ранее не было. При неврологическом осмотре выявлена левосторонняя анестезия до уровня иннервации Th7 корешка.

При выполнении МРТ головного мозга и 3D-времяпролетной (3D-TOF) ангиографии патологических изменений в веществе мозга и артериях Виллизиева круга не выявлено, однако отмечено опущение структур задней черепной ямки, которое проявлялось каудальным смещением ствола мозга и миндалин мозжечка и сопровождалось уплощением вентральной поверхности моста, а также сужением базальных цистерн мозга. При этом важной особенностью является то, что миндалины мозжечка не были смещены ниже линии Чемберлена, что наблюдается у лиц с аномалией Арнольда – Киари [1]. Помимо вышеперечисленного у пациентки выявлялось опущение валика мозолистого тела, что свидетельствовало о вовлечении в процесс супратенториальных структур, небольшое диффузное утолщение и патологическое контрастирование твердой мозговой оболочки, расширение венозных синусов головного мозга и довольно крупный размер гипофиза (для пациентки ее возраста) с выстоящим верхним контуром гипофиза (рис. 1, а–в). При выполнении МРТ спинного мозга отмечалась протяженная гидросирингомиелическая полость на шейном и грудном уровнях, а также расширение переднего позвоночного эпидурального венозного сплетения (рис. 1, г–ж). Совокупность всех вышеописанных изменений характерна для ИГ. Бесконтрастная МР-миелография с захватом всей центральной нервной системы не позволила установить причину истечения ликвора, в связи с чем было принято решение провести КТ-миелографию.

Пациентке была выполнена люмбальная пункция, в ходе которой проведено измерение ликворного давления, подтвердившее ликворную гипотензию (6 см вод. ст.). Затем интратекально введен раствор йодсодержащего препарата и выполнено немедленное последовательное сканирование в положениях пациента лежа на боку, животе и спине. При дальнейшем анализе данных КТ-миелографии отмечено патологическое линейное распространение контрастного средства за пределы дурального мешка в левое межпозвонковое отверстие на уровне Th9-Th10 (рис. 2), в том числе по заднелатеральной поверхности тела Th9 позвонка, в связи с чем был предположен сброс контрастного средства в паравerteбральные вены.

Совокупность клинических и инструментальных находок позволила диагностировать ИГ с формированием гидросирингомиелической полости в спинном мозге на фоне ликворно-венозной фистулы в грудном отделе. Пациентке было предложено хирургическое лечение.

Хирургическое лечение. Посредством заднего срединного доступа на уровне Th9-Th10 выполнена левосторонняя ламинэктомия. При удалении эпидуральной жировой клетчатки обнаружена распространенная сосудистая сеть, перфорирующая твердую мозговую оболочку. После коагуляции сосудов и удаления эпидуральной клетчатки выявлено массивное истечение спинно-мозговой жидкости в подлежащие мягкие ткани (рис. 3, а). Проведена тщательная ревизия вентрального и латерального эпидуральных пространств. Дефектов мозговых оболочек при ревизии не выявлено, в то же время обнаружены участки крупных венозных дренажей в области оболочек и корешкового ганглия (рис. 3, б, в). Их последовательное удаление было сопряжено с постепенным снижением ликвореи, вплоть до ее полной остановки (рис. 4, а). После этого спинно-мозговые оболочки и нервный корешок были окутаны гемостатической губкой и герметизированы фибриновым клеем (рис. 4, б, в).

Послеоперационный период. Пациентка была выписана из клиники через одну неделю без существенного улучшения состояния и на высоких дозах габапентина. По истечении двух месяцев женщина чувствовала себя гораздо лучше. Интенсивность головной боли снизилась, а нарушения чувствительности начали постепенно регрессировать. Через 6 месяцев головная боль полностью прекратилась, а чувствительность продолжила восстанавливаться, пациентка снова могла воспринимать температурное состояние объектов.

При выполнении контрольных МРТ-исследований через 3 и 6 месяцев отмечался постепен-

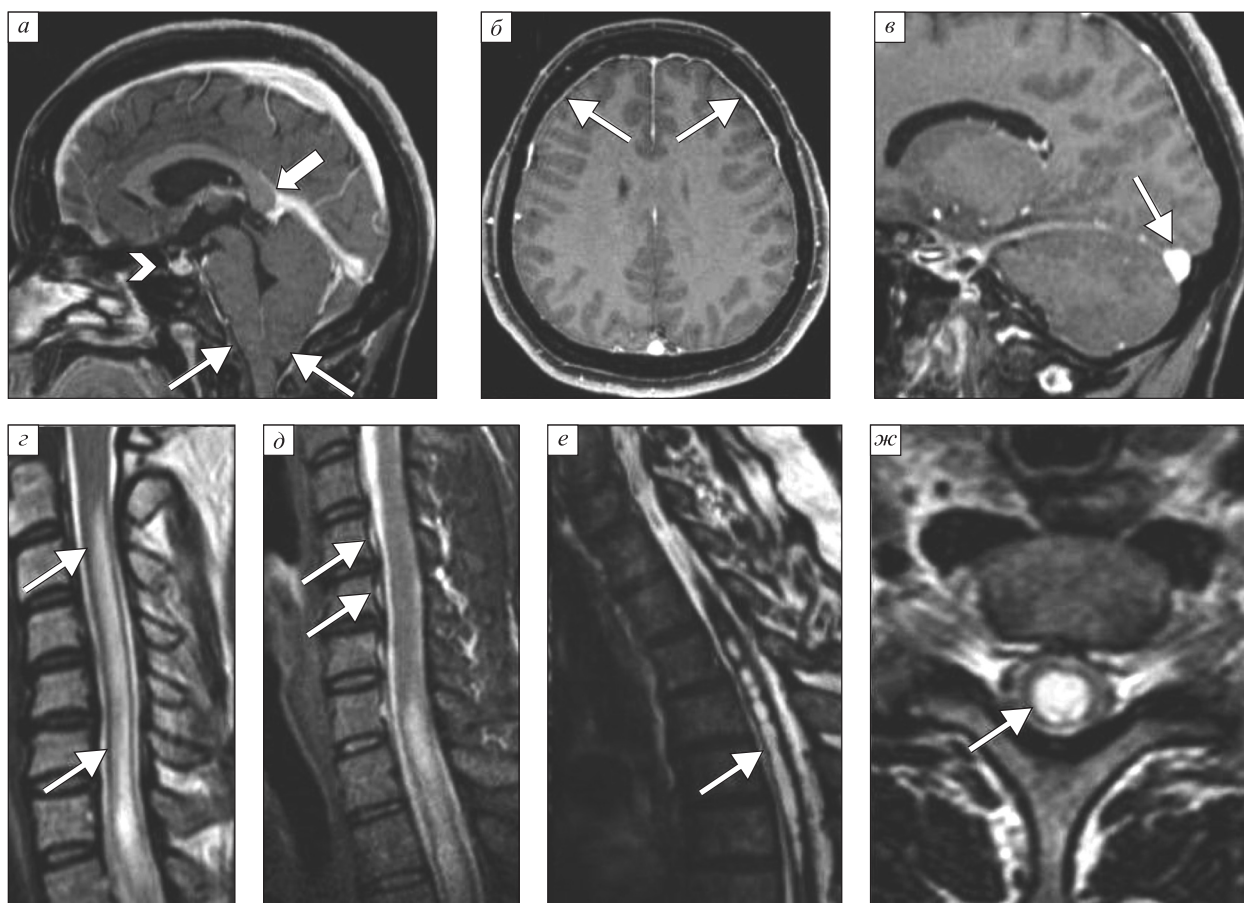


Рис. 1. Первичное (при поступлении) МРТ-исследование головного мозга (а–в), спинного мозга и позвоночника (г–ж). В T1-взвешенном изображении (ВИ) после внутривенного контрастирования в сагиттальной плоскости (а) отмечается опущение структур задней черепной ямки (стволка мозга и миндалин мозжечка – стрелки), компрессия базальных цистерн, а также опущение валика мозолистого тела (широкая стрелка) и выгнутый верхний контур гипофиза (короткая стрелка). В T1-ВИ после внутривенного контрастирования в аксиальной плоскости (б) выявляется диффузное пахименингеальное контрастирование (стрелки). В сагиттальной плоскости (в) визуализируется расширение поперечного синуса с выгнутой наружу свободной стенкой синуса. В T2-ВИ в сагиттальной плоскости (г) выявляется гидросирингомиелическая полость на шейном и верхнегрудном уровне (стрелки). Последовательность «инверсия – восстановление спинного эха» (short tau inversion recovery, STIR) (д) демонстрирует расширение переднего внутреннего позвоночного венозного сплетения (стрелки). В T2-ВИ в сагиттальной плоскости (е) также выявляется протяженная гидросирингомиелическая полость на грудном уровне (стрелка). В T2-ВИ в аксиальной плоскости на уровне C4-C5 и C7-Th1 межпозвонковых дисков (ж) показана гидросирингомиелическая полость (стрелка)

Fig. 1. First MRI at the admission. Sagittal T1-weighted image after intravenous administration of gadolinium (a) shows sagging brainstem and tonsillar ectopia (arrows), obliteration of basal cisterns, ‘drooping’ of splenium of the corpus callosum (thick arrow) and enlargement of the pituitary gland (arrowhead). Contrast-enhanced axial T1-WI (б) shows diffuse pachymeningeal thickening and enhancement (arrows), sagittal image (в) shows dural venous engorgement (arrow). Sagittal T2-weighted image (г) shows extensive hydroxyringomyelia located in the cervical and upper thoracic cord (arrows). Sagittal STIR image (д) shows high signal in the ventral epidural space that is consistent with dilatation of the anterior internal vertebral venous plexus (arrows). Sagittal T2-weighted image (е) shows hydroxyringomyelia in the thoracic cord (arrow). Axial T2-weighted images (ж) at level of C7-T1 intervertebral disc show hydroxyringomyelia (arrow)

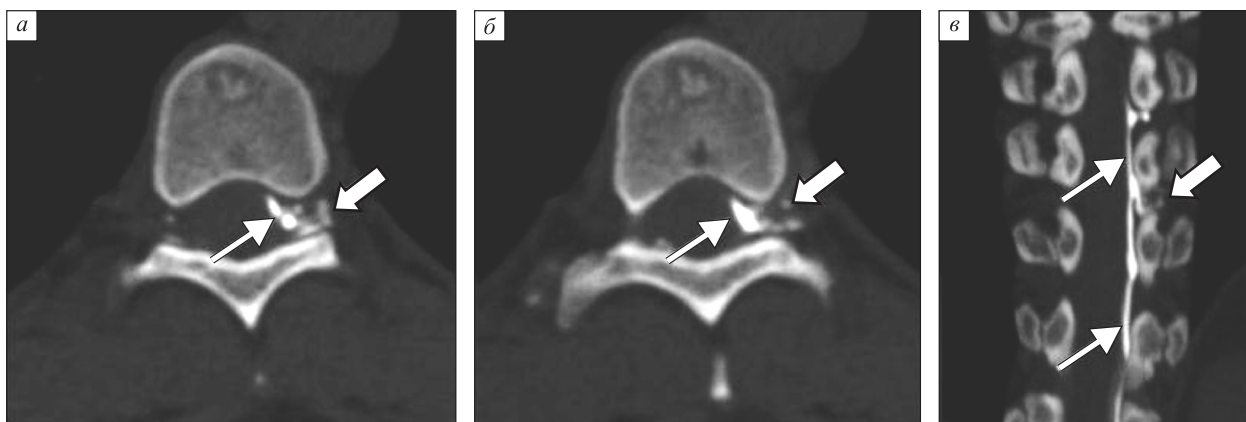


Рис. 2. При КТ-миелографии на изображениях в аксиальной плоскости (а, б) у пациента в положении лежа на левом боку отмечается присутствие контрастного средства в левых отделах субарахноидального пространства (стрелки), а также за пределами дурального мешка в виде линейных зон (широкие стрелки) в левом межпозвоночном отверстии на уровне Th9–Th10. На изображении в коронарной плоскости (в) также выявляется контрастное средство в левых отделах субарахноидального пространства (стрелки) и патологическое истечение контрастного средства в виде линейных зон в левом межпозвоночном отверстии Th9–Th10 (широкие стрелки)

Fig. 2. Axial dynamic CT myelography (CTM) image of a patient positioned in the lateral decubitus position shows contrast in the left part of the subarachnoid space (a, б – arrows) and in the left T9–T10 foramen (a – thick arrow) draining into paravertebral veins (б – thick arrows). Coronal CTM image (в) shows contrast in the left part of the subarachnoid space (arrows) and CSF leak (thick arrow) in neural foramen at the same level, without significant epidural pooling of fluid in spinal canal

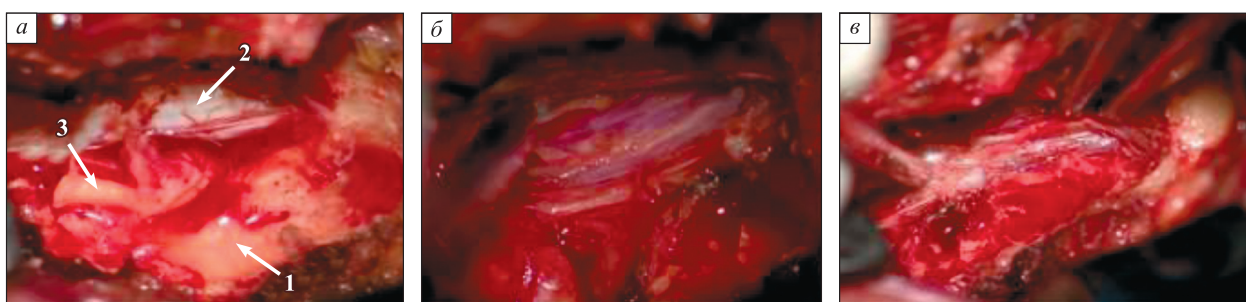


Рис. 3. а – истечение ликвора (1) в прилежащие к спинно-мозговым оболочкам (2) мягкие ткани после удаление эпидуральной клетчатки (3). Распространенная эпидуральная сосудистая сеть (б, в)

Fig. 3. a – cerebrospinal fluid leak (1) around the meninges (2) after epidural adipose tissue (3) removal. Large epidural vessel system (б, в)

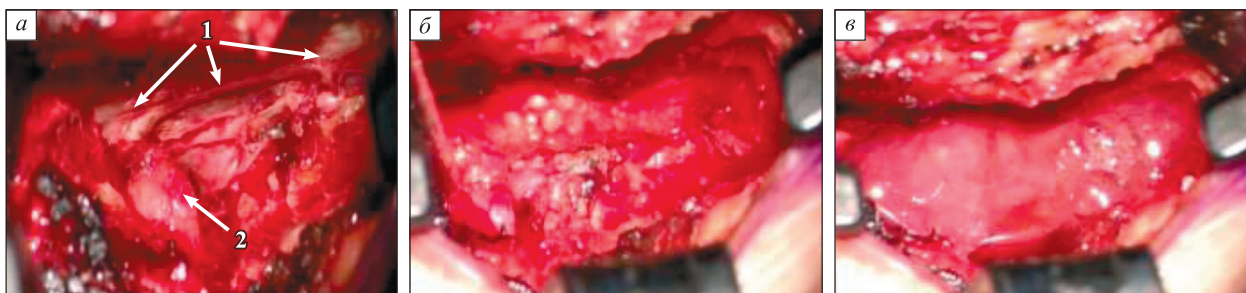


Рис. 4. а – ликворея остановилась после удаления сосудов. 1 – спинной мозг, 2 – корешковый ганглий. Гемостатическая губка (б) и фибриновый клей (в), покрывающие спинно-мозговые оболочки и левый Th9 корешок

Fig. 4. a – CSF leak intermission after vessel system removed. 1 – spinal cord, 2 – root ganglion. Meninges and left Th9 nerve root covered with haemostatic sponge (б) and fibrin sealant (B)

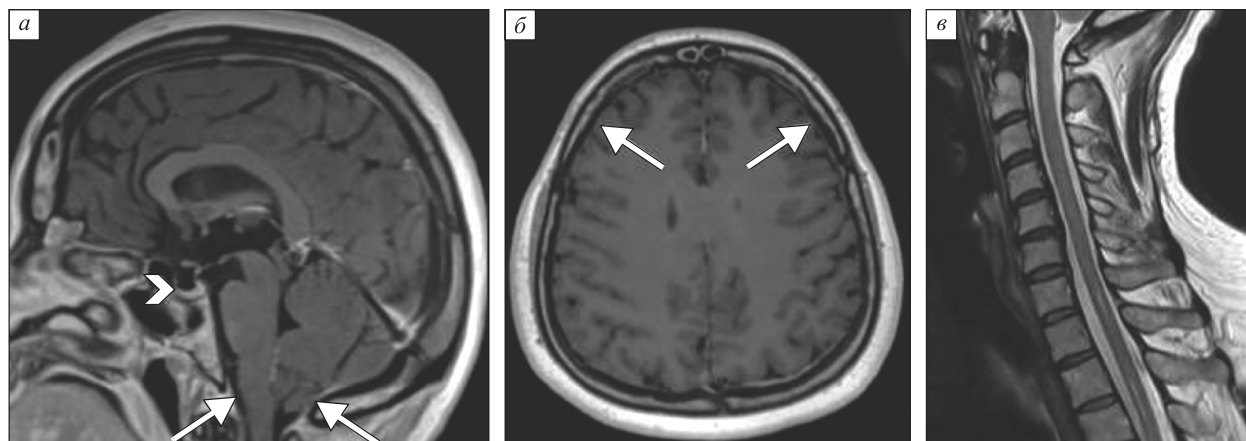


Рис. 5. МРТ-исследование в динамике. В T1-ВИ после внутривенного контрастирования в сагиттальной плоскости (а) отмечается нормальное расположение структур задней черепной ямки (без каудального смещения – стрелки), уменьшение размеров гипофиза (короткая стрелка). В T1-ВИ после внутривенного контрастирования в аксиальной плоскости (б) патологического контрастирования твердой мозговой оболочки не выявлено (стрелки). Исследование спинного мозга в T2-ВИ в сагиттальной плоскости (в) демонстрирует регресс гидросирингомиелии

Fig. 5. Follow-up MRI. Sagittal T1-weighted image after intravenous administration of gadolinium (a) shows normal findings of the posterior fossa contents (arrows), decrease of the pituitary gland size (arrowhead). Contrast-enhanced axial T1-WI (б) shows resolution of the pachymeningeal enhancement (arrows). Cervical sagittal T1-WI (в) shows resolution of the hydrosyringomyelia

ный регресс патологических изменений, вплоть до полного восстановления нормальной картины через 9 месяцев: диффузное утолщение твердой мозговой оболочки (ТМО) больше не определялось, уменьшился размер гипофиза и венозных синусов головного мозга, а также нормализовалось положение структур задней черепной ямки с исчезновением гидросирингомиелических полостей в спинном мозге (рис. 5). Тогда же пациентка отметила нарастание болевого синдрома и гипестезии тыльной стороны левой кисти, что шло в противоречие с общей положительной клинической и инструментальной динамикой процесса. Ей была выполнена МРТ шейного отдела позвоночника, результаты которой подтвердили наличие частично прикрытой остеофитами левосторонней фораминальной грыжи межпозвоночного диска на уровне С5-С6, суживающей левое межпозвоночное отверстие с условиями для компрессии С6 корешка слева (рис. 6, а, б).

Для подтверждения дискогенного характера болевого синдрома, а также его купирования в условиях рентген-операционной пациентке проведена трансфораминальная эпидуральная блокада левого С6 корешка с применением растворов метилпреднизолона и ропивокаина, которая подтвердила клиническую значимость дегенеративных изменений шейного отдела позвоночника (рис. 6, в). Через одну неделю пациентка сообщила о существенном снижении радикулярной боли.

Обсуждение

Спонтанная ИГ характеризуется классической триадой в виде низкого давления спинно-мозговой жидкости (<6 см вод. ст.), ортостатической головной боли и характерных МРТ-проявлений. Для выявления патогномичных изменений на МРТ необходимо проводить исследование с гадолинием, которое позволяет выявить диффузное пахименингеальное контрастирование у большинства пациентов с ИГ, однако при длительном течении процесса утолщение твердой мозговой оболочки может регрессировать, что затрудняет диагностику [2, 3]. Кроме того, признаками ИГ являются увеличение размеров гипофиза, расширение венозных синусов головного мозга, а также венозных сплетений позвоночного столба, которые регрессируют после выздоровления пациента [4]. Одно из наиболее редких проявлений ИГ – опущение структур задней черепной ямки, что вызывает окклюзию ликворотока и последующее формирование гидросирингомиелических полостей в спинном мозге. Изменения на МРТ, похожие визуально, но значительно отличающиеся этиологически, отмечаются и при аномалии Арнольда–Киари.

В настоящий момент аномалией Арнольда–Киари считают гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся врожденным опущением миндалин мозжечка и ствола мозга разной степени выраженности. Врожденные заболевания

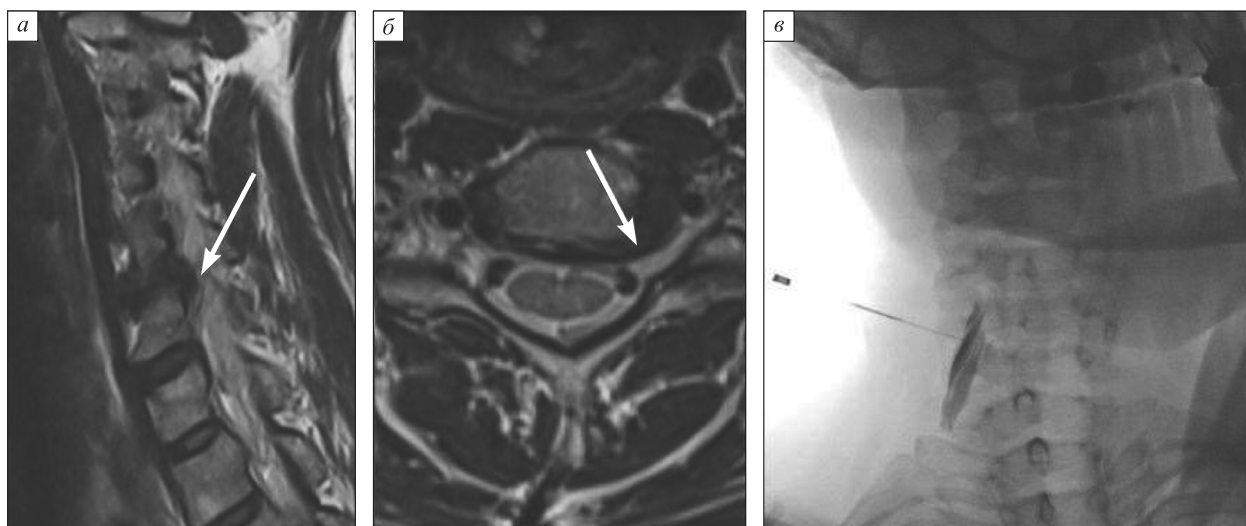


Рис. 6. МРТ-исследование шейного отдела позвоночника. В T2-ВИ в сагиттальной плоскости (а) выявляется левосторонняя фораминальная грыжа C5–C6 межпозвонкового диска, частично прикрытая остеофитами, суживающая левое межпозвонковое отверстие (стрелка) с условиями для компрессии C6 корешка слева. T2-ВИ в аксиальной плоскости (б) на уровне C5–C6 межпозвонкового диска демонстрируют сужение левого межпозвонкового отверстия (стрелки). Рентгеноскопический контроль при проведении ТФЭБ (в) подтверждает правильность постановки кончика иглы на уровне левого межпозвонкового отверстия C5–C6 в области левого C6 корешка, который визуализируется при введении контрастного вещества

Fig. 6. Sagittal (a) and axial (б) T2-WI of cervical spine show disk herniation at the left C5–C6 with narrowing of left foramen (arrows). Fluoroscopic control during transforaminal epidural steroid injection (в) confirms proper needle tip position at the left C5–C6 foramen level and contrast spreading around left C6 nerve root.

из этой группы нередко сочетаются с гидросирингомиелическими полостями в спинном мозге, что заставляет дифференцировать данную патологию с приобретенными изменениями при ИГ. Однако диагностика иногда оказывается затруднительной, в связи с чем важно соблюдать протокол МРТ-исследования для выявления таких признаков ИГ, как диффузное пахименингеальное контрастирование и другие. Все вышеописанные интракраниальные и интравертебральные изменения могут быть объяснены с помощью теории Монро – Келли, согласно которой внутри полости черепа поддерживается динамическое равновесие трех систем: вещества головного мозга, спинно-мозговой жидкости и крови внутри сосудов [5]. Объем этих трех составляющих относительно постоянен, однако при изменении объема и, соответственно, давления одного из них меняются и два остальных. При снижении объема спинно-мозговой жидкости в первую очередь изменяется объем крови в венозных сосудах и синусах, что приводит к расширению последних, к утолщению ТМО и увеличению объема гипофиза за счет венозного полнокровия. В последующем под давлением также отмечается проседание ствола мозга и мозжечка.

При лечении пациентов с ИГ критически важна правильная постановка диагноза вкупе

с верной трактовкой причин ее возникновения. В настоящее время этиологически выделяют три группы пациентов с синдромом потери ликвора: травматическая, ятрогенная и спонтанная. На основании классификации, предложенной Вутером Шивинком, в структуре пациентов со спонтанной формой ликвореи также выделяют три подгруппы [6]. К первой относится патологическое истечение ликвора из дурального мешка вследствие дефекта спинно-мозговой оболочки. Частой причиной ее появления служат «костные шипы», образующиеся в ходе естественного течения дегенеративного процесса позвоночника. Эти костные фрагменты могут располагаться по передней и заднебоковой поверхностям позвоночного канала. Именно в проекции таких участков происходит частое формирование дефектов твердой мозговой оболочки. При данной форме ликвореи в качестве лечения возможно введение клеевых растворов или «кровяной заплатки» в область дефекта. Стоит однако помнить, что применение данных методик может оказаться неэффективным при передней локализации патологического процесса.

Второй тип спонтанной ликвореи характеризуется формированием дивертикулов твердой мозговой оболочки, которые в большинстве случаев являются врожденными и редко увеличива-

ются в размерах. В подобных случаях также часто возникает дефект твердой оболочки, через которую происходит «выпадение» арахноидальной оболочки, формирующей кисту. Данная подгруппа считается наиболее распространенной. В зависимости от количества и структуры дивертикулов выделяют простые и сложные формы. Встречаются случаи, когда не удается обнаружить дефект ТМО, особенно среди пациентов, страдающих наследственными патологиями соединительной ткани.

В соответствии с вышеупомянутой классификацией наш случай может быть отнесен к третьему типу, который был выделен относительно недавно и считается наиболее редким. Формирующаяся в этих случаях ликворно-венозная фистула может быть образована как одной, так и группой расширенных венозных дренажей, прилегающих к нервному корешку и ТМО. Хирургическая методика в лечении синдрома потери ликвора данного типа представляется эффективной, опубликованы ее многообещающие результаты [7]. Случаи ликвореи, причина которых не была установлена, выделяются в четвертую подгруппу.

Методика проведения трансфораминальной эпидуральной блокады (ТФЭБ) с использованием кортикостероидов и местных анестетиков давно знакома врачебному сообществу. Вместе с тем опыт лечения пациентов с грыжами межпозвоночного диска различных локализаций показывает, что данная технология недостаточно используется нейрохирургами в рутинной практике или не применяется вовсе. Описанный нами случай демонстрирует высокий потенциал ТФЭБ в отношении эффективного купирования корешкового болевого синдрома. Вместе с тем данная методика представляется ценным диагностическим инструментом, позволяющим уточнить уровень позвоночной патологии и определить ее клиническую значимость. Дальнейшее исследование эффективности и безопасности применения ТФЭБ у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника позволит определить показания для ее применения и совершенствовать алгоритм оказания им медицинской помощи.

Заключение

Приведенный в настоящей работе случай демонстрирует важность междисциплинарного взаимодействия врачей таких специальностей, как невролог, рентгенолог и нейрохирург. Верная постановка диагноза и выявление причин ИГ возможны благодаря слаженной командной работе и своевременной коммуникации докторов. ТФЭБ позволяет проводить дифференциальную диагностику патологических процессов позвоночника и эффективно купировать корешковый болевой синдром.

Список литературы/References

1. Chiapparini L., Saletti V., Solero C.L., Bruzone M.G., Valentini L.G. Neuroradiological diagnosis of Chiari malformations. *Neurol. Sci.* 2011; 32 (Suppl. 3): 283–286. doi: 10.1007/s10072-011-0695-0
2. Kranz P.G., Luetmer P.H., Diehn F.E., Amrhein T.J., Tanpitukpongse T.P., Gray L. Myelographic techniques for the detection of spinal CSF leaks in spontaneous intracranial hypotension. *Am. J. Roentgenol.* 2016; 206 (1): 8–19. doi: 10.2214/AJR.15.14884
3. Kranz P.G., Amrhein T.J., Choudhury K.R., Tanpitukpongse T.P., Gray L. Time-dependent changes in dural enhancement associated with spontaneous intracranial hypotension. *Am. J. Roentgenol.* 2016; 207: 1283–1287. doi: 10.2214/AJR.16.16381
4. Michali-Stolarska M., Bladowska J., Stolarski M., Sasiadek M.J. Diagnostic imaging and clinical features of intracranial hypotension – review of literature. *Pol. J. Radiol.* 2017; 82: 842–849. doi: 10.12659/PJR.904433
5. Mokri B. The Monro – Kellie hypothesis. Applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001; 56 (12): 1746–1748. doi: 10.1212/wnl.56.12.1746
6. Schievink W.I. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA.* 2006; 295 (19): 2286–2296. doi: 10.1001/jama.295.19.2286
7. Schievink W.I., Moser F.G., Maya M.M. CSF-venous fistula in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology.* 2014; 83 (5), 472–473. doi: 10.1212/WNL.0000000000000639

Сведения об авторах:

Алексей Леонидович Кривошапкин, д.м.н., проф., член-корр. РАН,

ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Игорь Дмитриевич Савицкий, e-mail: savik.doc@gmail.com

Алексей Сергеевич Гайтан, к.м.н., e-mail: lanceter@mail.ru

Ирина Андреевна Кротенкова, к.м.н., e-mail: irina.krotenkova@mail.ru

Глеб Сергеевич Сергеев, к.м.н., e-mail: dr.gssergeev@gmail.com

Орхан Альзамин-оглы Абдуллаев, e-mail: orkhan-ali@yandex.ru

Эвалдас Чеснулис, e-mail: info@cesnulis.ch

Information about the authors:

Alexey L. Krivoshapkin, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS,

ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Igor D. Savitskiy, e-mail: savik.doc@gmail.com

Alexey S. Gaytan, candidate of medical sciences, e-mail: lanceter@mail.ru

Irina A. Krotenkova, candidate of medical sciences, e-mail: irina.krotenkova@mail.ru

Gleb S. Sergeev, candidate of medical sciences, e-mail: dr.gssergeev@gmail.com

Orkhan A. Abdullaev, e-mail: orkhan-ali@yandex.ru

Evaldas Chesnulis, e-mail: info@cesnulis.ch

Поступила в редакцию 03.04.2020

После доработки 18.04.2020

Принята к публикации 14.05.2020

Received

Revision received

Accepted

03.04.2020

18.04.2020

14.05.2020

Алгоритм действий при ятрогенных аневризмах сосудов

Н. Зайниддин, Ф.Ш. Бахриддинов, Ф.С. Ильхамова

Республиканский специализированный центр хирургии им. академика В. Вахидова
Узбекистан, 100115, г. Ташкент, ул. Малая кольцевая, 10

Резюме

Цель исследования – разработка лечебно-диагностического алгоритма при ятрогенных аневризмах сосудов и схемы их хирургического лечения. **Материал и методы.** В работе изложен анализ результатов лечения методом рентгенэндоваскулярной полной окклюзии 19 пациентов (15 мужчин и 4 женщины) с ятрогенными повреждениями сосудов и их последствий. **Результаты.** Для хирургического лечения пациентов использованы: лигирование сосудов (3 пациента), боковой шов (6 человек); 4 больным осуществлена пластическая операция на сосудах (аутовенозное, гомовенозное или синтетическое протезирование) с применением рентгенэндоваскулярной полной окклюзии сосудов. После удаления аневризмы были использованы боковой шов – 6 случаев (31,6 %), циркулярный шов – 1 (5,2 %), перевязка – 4 (21 %), аутовенозное шунтирование – 2 (10,5 %), экстраанатомическое шунтирование – 1 (5,2 %), гомовенозное шунтирование – 1 (5,2 %), протезирование – 1 (5,2 %), Z-образные швы – 1 (5,2 %), операция Пальма – 1 (5,2 %), инъекция – 1 (5,2 %). После операции у одного пациента наблюдался тромбоз сосудов и у одного – аррозивное кровотечение. Вынужденных ампутаций и умерших не было. В послеоперационном периоде у 16 (84,2 %) больных заживление раны было первичным, у троих (15,8 %) заживление произошло вторичным натяжением. **Заключение.** Предложенный лечебно-диагностический алгоритм способствует повышению эффективности хирургического лечения ятрогенных аневризм методом рентгенэндоваскулярной полной окклюзии сосудов и получению хороших результатов.

Ключевые слова: ятрогенные аневризмы, алгоритм диагностики и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Республиканского специализированного центра хирургии им. академика В. Вахидова. Финансовой поддержки автор не получил.

Автор для переписки: Зайниддин Н., e-mail: zayniddin_norman@mail.ru

Для цитирования: Зайниддин Н., Бахриддинов Ф.Ш., Ильхамова Ф.С. Алгоритм действий при ятрогенных аневризмах сосудов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (3): 50–56. doi: 10.15372/SSMJ20200307

Algorithm of actions in iatrogenic vascular aneurysms

N. Zayniddin, F.Sh. Bakhriddinov, F.S. Ilkhamova

Republican Specialized Center for Surgery n.a. V. Vakhidov
Uzbekistan, 100115, Tashkent, Malaya Koltsevaya str., 10

Abstract

Aim of the study was the development of treatment and diagnostic algorithm for iatrogenic vascular aneurysms and their surgical treatment. **Material and methods.** The paper presents an analysis of the treatment results of 19 patients (15 men – 78.9 % and 4 women – 21.1 %) with iatrogenic vascular damages and their consequences. The method of endovascular complete vascular occlusion was used for the patients treatment. **Results.** The following methods were used for surgical treatment: vascular ligation – 3 cases, side seam – 6; plastic surgery was performed on the vessels of 4 patients (autovenous, homovenous or synthetic prosthetics) with the use of endovascular full vascular occlusion. The following methods were used after the aneurysm removal: lateral suture – 6 (31.5 %); circular seam – 1 (5.2 %); dressing – 4 (21 %); autovenous shunting – 2 (10.5 %); extraanatomical shunting – 1 (5.2 %); homovenous bypass surgery – 1 (5.2 %); Z-shaped seams – 1 (5.2 %); Palm's operation – 1 (5.2 %). The following complications were observed after the operation: vascular thrombosis – 1, arrosive bleeding – 1 patient. There were no forced amputations and deceased patients. In the postoperative period of 16 (84.2 %) patients, wound healing was primary; 3 (15.8 %)

healing occurred by secondary intention. **Conclusion** The proposed diagnostic and treatment algorithm improves the efficiency of surgical treatment of iatrogenic aneurysms by the method of endovascular complete vascular occlusion and obtains good results.

Key words: iatrogenic aneurysm, algorithm for diagnostics and treatment.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Acknowledgements. The work was carried out in accordance with the research plan of the Republican Specialized Surgery Center named after Academician V. Vakhidov. The author did not receive financial support.

Correspondence author: Zayniddin N., zayniddin_norman@mail.ru

Citation: Zayniddin N., Bakhridinov F.Sh., Ilkhamova F.S. Algorithm of actions in iatrogenic vascular aneurysms. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 50–56. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200307

Введение

Интенсивное развитие методов обследования пациента, а также значительное увеличение разнообразия врачебных манипуляций для постановки диагноза и лечения привело к появлению так называемых ятрогенных («γιατρός» – греч. «врач») болезней. В настоящее время в медицинской литературе описаны частые наблюдения ятрогенных аневризм, причем ложные аневризмы составляют большую часть закрытых или открытых травм [2, 7, 13, 15]. В обособленную группу можно включить ятрогенные повреждения периферических артерий верхних конечностей, которые возникают при использовании острых инструментов во время диагностических или лечебных манипуляций, в результате этого образуется пульсирующая гематома, затем ложная аневризма [12].

В последние годы встречаемость ятрогенных артериальных аневризм неуклонно растет, что связано с тенденцией к повышению хирургической активности во всех отраслях с использованием новых технологий [4]. Так, В.Г. Герасимов и соавт. [5], описывая опыт лечения 113 пациентов с ятрогенными повреждениями сосудов и их последствиями, отмечают, что они встречались в 26,5 % случаев. Особое место занимали ятрогенные повреждения, возникшие после общехирургических – 63 (50,7 %), гинекологических – 28 (24,7 %), травматологических – 12 (10,6 %), онкологических – 10 (8,8 %) операций. Первичная ампутация была у 7 человек (6,1 %), летальность – в двух (1,7 %) случаях.

С.И. Прядко и соавт. [8] обследовали 97 пациентов с ятрогенными повреждениями сосудов различного характера и локализации. У 72 (74,3 %) больных были произведены тромбэктомия и ушивание дефекта стенки сосудов, у 25 пациентов выполнены различные виды реконструктивно-восстановительных операций (протезирование, пластика). Хорошие результаты по-

лучены в 100 % случаев. J.A. Franklin et al. [11], описывая лечение 190 пациентов, определили 3 % случаев развития ятрогенных аневризм как результат врачебных манипуляций.

Особого внимания требует значительное увеличение числа ятрогенных травм, связанных с проведением ангиографических исследований и эндоваскулярных операций; их количество составляет 3,4–24,9 % от всех ложных аневризм, причем увеличивается пропорционально распространению ангиографических методов исследования [7]. Частота ятрогенных аневризм, по данным разных авторов, составляет от 0,1 до 6 % после диагностических эндоваскулярных процедур и от 0,5 до 9 % после хирургических манипуляций [13].

Периферические аневризмы встречаются в 3,4–6,7 % случаев [3, 6]. Они могут являться самостоятельным заболеванием или последствием травмы артерии. Золотым стандартом их диагностики признано ультразвуковое дуплексное сканирование, так как данный метод позволяет визуализировать не только саму аневризму, но и наличие и даже отсутствие пристеночных тромбов, а также дает возможность оценки путей притока и оттока [10]. Несмотря на относительную редкость, аневризмы периферических артерий являются грозной патологией, представляющей реальную угрозу потери конечности и жизни больного [11]. Только в конце XX в. развивающиеся эндоваскулярные методы привнесли новизну в хирургию аневризм [9]. Однако открытые реконструктивные операции не утратили свою актуальность и нуждаются в совершенствовании с учетом современных диагностических и технических возможностей.

В настоящее время для снижения частоты осложнений все чаще используется трансаксиллярный доступ. Он идеален для пациентов с ожирением и высоким риском осложнений при трансфemorальном доступе. За последнее годы лучевой артериальный доступ получил всеоб-

щее признание и фактически рутинно используется как в плановых, так и в экстренных случаях [14]. Применительно к сосудистому доступу для чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме предпочтение отдается лучевому артериальному доступу [1].

Цель настоящего исследования – разработка лечебно-диагностического алгоритма при ятрогенных аневризмах сосудов и схемы их хирургического лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 19 пациентов с ятрогенными повреждениями сосудов – артериальных (15 человек, 79 %) и венозных (4 случая, 21 %). Проведение исследования одобрено этическим комитетом Республиканского специализированного центра хирургии им. академика В. Вахидова. От всех пациентов получено согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

Появление венозных повреждений объясняется в основном тромботическими осложнениями из-за длительных внутривенных вливаний препаратов во время веносекции. На основании использования ангиографии, доплерографии, дуплексного сканирования и мультиспиральной компьютерной томографии определили хирургическую тактику и лечение ятрогенных артериальных повреждений. По локализации на артериальных и венозных сосудах ятрогенные повреждения распределились следующим образом: подвздошная артерия – 3 пациента (5,7 %), подвздошная вена – 2 (10,6 %), плечевая артерия – 2 (10,5 %), бедренная артерия – 9 (47,3 %), подключичная артерия – 1 (5,2 %), подключичная вена – 2 (10,55 %).

У 5 пациентов отмечалось усиление болей, связанных с увеличением аневризмы. Наряду с ними были жалобы, связанные с ишемическими явлениями при локализации ятрогенной аневризмы на конечностях: быстрая утомляемость, перемежающаяся хромота, общая слабость, повышенная чувствительность к холоду, судорожные явления, в основном в икроножных мышцах. Жалобы ишемического характера, как правило, появляются на начальном этапе как ангиоспазм, стеноз или окклюзия магистральной артерии. Отмечены боли, связанные с повреждением нервного ствола при его сдавлении, различной интенсивности, часто в виде стреляющего характера в конечности. Среди других симптомов были парезы, параличи, охриплость голоса при сдавле-

нии возвратного блуждающего нерва. При этом чем больше был размер аневризмы, тем больше он тревожил пациента. Аневризма шейного сосуда сопровождалась симптомом Горнера, связанным с повреждением симпатического ствола. Наблюдались жалобы, вызванные сдавлением магистральной вены, которое приводило к нарушениям венозного оттока, главным образом в дистальной части конечностей. Пациенты жаловались на чувство распирания, полноты и усиление венозного рисунка. В области поврежденного сосуда конечности была видна локальная припухлость. Таким образом, хорошо собранный анамнез способствует правильной постановке диагноза ятрогенного повреждения сосудов и выбору оптимальной схемы лечения.

При осмотре пациентов не всегда можно отличить ятрогенные аневризмы от других сосудистых повреждений. В зависимости от срока возникновения они могут быть сформированными или несформированными, длительно существующие, особенно при больших размерах, ясно видны при осмотре. Кожа над припухлостью обычно нормального цвета, но иногда отмечается покраснение, инфильтрат или истончение кожного покрова. Большие напряженные аневризмы иногда могут вызывать некротические изменения кожного покрова.

Незаменимым методом исследования является пальпация. По консистенции аневризмы были плотно эластическими или плотными, важную роль играл тромбоз или кальциноз. Размеры аневризм колебались от 0,5 до 10 см в диаметре, их форма была округлой или овальной. Пульсация аневризмы, как правило, наблюдается систолическим дрожанием над припухлостью; она могла отсутствовать или быть слабой вследствие утомления, кальциноза стенки или тромбирования полости.

Метод аускультации является одним из ключевых в постановке диагноза ятрогенных аневризм. При этом часто прослушивается систолический шум. Тромбирование аневризматического мешка привело к приглушению систолического шума с различной степенью, вплоть до его прекращения. Иногда одновременно с аускультацией применялся прием сдавливания проксимальной части артерии, при этом отмечалось ослабление систолического шума. При повреждениях конечности пульс был ослаблен в пяти случаях и отсутствовал в трех случаях.

Для ранней диагностики и определения тактики хирургического лечения пациентов были использованы следующие методы: объемная сфигмография, на всех уровнях реканализация кривой коллатералей – 1, ангиография – 2 (определе-

ны размеры образования от $3,0 \times 4,0$ до $6,0$ см), УЗИ – 5 (определены размеры образования от $5,3 \times 2,7$ до $10,0 \times 6,0$ см).

Результаты

Хирургическое лечение ятрогенной травмы состояло в наложении бокового циркулярного шва и пластике сосуда. При ятрогенных травмах были использованы боковой шов – 6 случаев (31,6 %), циркулярный шов – 1 (5,2 %), перевязка – 4 (21 %), аутовенозное шунтирование – 2 (10,5 %), экстраанатомическое шунтирование – 1 (5,2 %), гомовенозное шунтирование – 1 (5,2 %), протезирование – 1 (5,2 %), Z-образные швы – 1 (5,2 %), операция Пальма – 1 (5,2 %), инъекция – 1 (5,2 %). В послеоперационном периоде у 16 (84,2 %) пациентов заживление раны произошло первичным, у 3 (15,8 %) – вторичным натяжением. Всем пациентам назначены антибиотики широкого спектра и гепарин в дозе 5000 ЕД для приема в течение пяти дней.

Среди наблюдавшихся пациентов с ятрогенными повреждениями сосудов 14 человек (11 (78,5 %) мужчин и 3 (21,5 %) женщины) страдали ятрогенными аневризмами и свищами, возникшими вследствие катетеризации правой подключичной артерии и вены (2 случая), удаления опухоли (1), ангиографии (2), операции по Сельдингеру (1), кавовенографии (1), инъекции (1), коронарографии (1), аппендэктомии (2), гемодиализа (1), установки аппарата Илизарова (1) и перкутантной микродискэктомии по поводу грыжи поясничного отдела позвоночника (1). Хирургическое лечение ятрогенной аневризмы заключалось в его иссечении с последующим наложением бокового циркулярного шва и пластикой сосуда. После удаления аневризмы были использованы боковой шов – 6 случаев (31,5 %), перевязка – 4 (21 %), аутовенозное шунтирование – 1 (10,5 %), протезирование – 2 (5,2 %) и лапаротомия – ревизия забрюшинного пространства – 1 (7,1 %).

В качестве примера приведем следующую историю болезни.

Пациент А. 52 лет. Жалобы при поступлении на образование в левой подключичной области и на наличие в ней гематомы. Считает себя больным в течение 4 дней. 2 года назад лечился по поводу опухоли левой надключичной области. Состояние пациента средней тяжести. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски. В легких с обеих сторон везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме. При осмотре подключичной обла-

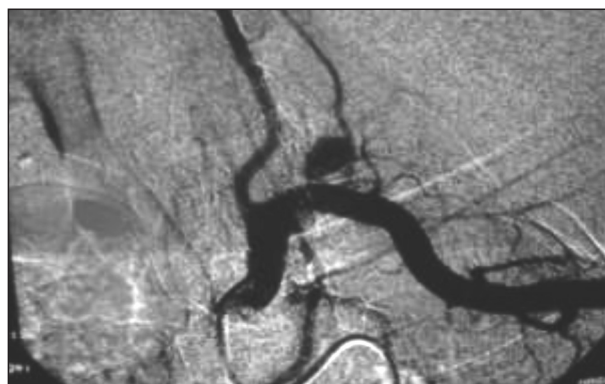


Рис. 1. Ангиография подключичной артерии, слева
Fig. 1. Subclavian artery angiography, left



Рис. 2. Полувертикальный доступ при операции на подключичной артерии, слева
Fig. 2. Semi-vertical access during surgery on the subclavian artery, left

сти обнаружена аневризма размерами 10×10 см, имbibированная гематома до ягодичной области. Аневризма не пульсирует и над ней не прослушивается шум. Образование неподвижно. При обследовании: содержание гемоглобина 88 г/л, эритроцитов $3,2 \times 10^{12}$, цветной показатель 0,8. На УЗИ обнаружено тромбированное образование размерами до 10×6 см. Произведена экстренная селективная ангиография левой подключичной артерии, выявлен участок дефекта подключичной артерии (рис. 1). Выполнена операция по ликвидации ятрогенной аневризмы, сделан боковой шов подключичной артерии слева. Рана зажила первичным натяжением (рис. 2). Больной выписан в удовлетворительном состоянии по месту жительства.

Обсуждение

Различные трансплантаты были использованы 3 (21,4 %) пациентам, лигирование сосудов – 6 (42,9 %). Среди больных с ятрогенной



Рис. 3. Схема лечебно-диагностических действий при ятрогенных аневризмах сосудов. УЗДГ – ультразвуковая доплерография, ДС – дуплексное сканирование, МСКТ – мультиспектральная компьютерная томография

Fig. 3. Scheme of therapeutic and diagnostic actions for iatrogenic aneurysms of blood vessels.

аневризмой абсолютное большинство (10) прооперированы в срок более одного месяца с момента ятрогенного повреждения сосудов. В настоящее время лигирование ятрогенной аневризмы производится довольно редко. Необходимо отметить, что в практику широко внедряются реконструктивные операции на сосудах. У одного пациента правый мочеточник был интимно припаян задней стенкой к конгломерату. Мочеточник невозможно было мобилизовать и оттеснить от воспаленного конгломерата, поэтому выполнена лапаротомия и ревизия забрюшинного пространства. В 4 случаях из 14 после перевязки отмечались нарушения проходимости сосудов. Из всех прооперированных с ятрогенными повреждениями сосудов для 6 пациентов был применен боковой шов в подключичную (2) и бедренную (4) артерии. В послеоперационном периоде вынужденных ампутаций и летальных исходов не было.

Следует отметить, что выбор оперативного вмешательства зависит от распространенности

патологического процесса; локализации сопутствующих поражений окружающих тканей. При этом выбор тактики хирургического лечения всегда должен быть активным и не зависящим от времени возникновения ятрогенной аневризмы, так как выжидательная позиция чревата серьезными осложнениями в виде тромбозов, разрывов аневризм и т.д.

За последние годы бедренный артериальный доступ получил всеобщее признание и фактически используется как в плановой, так и в экстренной практике. Имеются работы по доступу через локтевую артерию. В отдельных клиниках активно используется плечевой артериальный доступ. Схема алгоритма действий (рис. 3) используется для всех пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства посредством бедренного артериального доступа. Несмотря на правильную технику, бедренный артериальный доступ часто осложняется ятрогенной ложной аневризмой бедренной артерии.

По месту пункции сосудов при бедренном артериальном доступе оценивали следующие показатели: при внешнем осмотре – пульсирующая гематома или ложная аневризма, при пальпации – наличие болезненного или безболезненного образования, при аускультации – наличие или отсутствие систолического шума в проекции бедренной артерии, при осмотре пункционной зоны – подозрение на ятрогенную аневризму. В дальнейшем, при оценке гемодинамических показателей, в случае выявления устойчивой гемодинамики проводили ультразвуковую доплерографию, дуплексное сканирование, назначали консервативное лечение. При неустойчивой гемодинамике и гипотензии (снижении артериального давления на 20 % от исходного уровня) – экстренная консультация хирурга и ревизия сосудов, проведение ультразвуковой доплерографии, дуплексного сканирования, а также при необходимости – мультиспектральной компьютерной томографии с указанием размера и локализации дефекта, стороны стенки повреждения (передняя, задняя) и размера полости. Кроме того, при снижении содержания гемоглобина необходима консультация сосудистого хирурга для определения тактики лечения – ревизия реконструкции сосудов и их дальнейшее наблюдение.

Выводы

1. Бедренный артериальный доступ остается традиционным вмешательством, в том числе при остром коронарном синдроме, который применяется в повседневной клинической практике.

2. Предложенный алгоритм лечебно-диагностических действий при ятрогенной аневризме содействует повышению эффективности и безопасности эндоваскулярных вмешательств, а также определению оптимальной тактики хирургического лечения ятрогенных аневризм сосудов.

3. Высокая эффективность реконструктивно-восстановительных операций при ятрогенной аневризме подтверждается четырехэтапным выполнением рентгенэндоваскулярной полной окклюзии сосудов, особенно в труднодоступных их локализациях.

Список литературы / References

1. Атанесян Р.В., Матчин Ю.Г., Шамрина Н.С., Балахонова Т.В. Опыт применения локтевой артерии в качестве оперативного доступа для проведения интервенционных вмешательств на коронарных артериях. Кардиол. вестн. 2015; 10 (2): 22–29.

Atanesyan R.V., Matchin Yu.G., Shamrina N.S., Balakhonova T.V. Experience of application of the ul-

nar artery as access cite to perform coronary intervention. *Kardiologicheskiy vestnik = Cardiologic Bulletin*. 2015; 10 (2): 22–29. [In Russian].

2. Белякин С.А., Пинчук О.В., Образцов В.В., Яменсков В.В. Диагностика и лечение периферических артериальных аневризм нижних конечностей. Воен.-мед. журн. 2014; (7): 24–27.

Belyakin S.A., Pinchuk O.V., Obratsov V.V., Yemenskov V.V. Diagnosis and treatment of peripheral arterial aneurysms of the lower extremities. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal*. 2014; (7): 24–27. [In Russian].

3. Гавриленко А.В., Синявин Г.В., Куклин А.В. Хирургическое лечение больных с аневризмами артерий верхних и нижних конечностей. Ангиол. и сосуд. хирургия. 2009; 15 (3): 109–112.

Gavrilenko A.V., Sinyavin G.V., Kouklin A.V. Surgical treatment of patients with upper- and lower-limb arterial aneurysms. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2009; 15 (3): 109–112. [In Russian].

4. Гаипов А.Д., Камолов А.Н., Шарипов М.А., Калмыков Е.Л. Хирургическая тактика при ятрогенной травме сосудов и ее последствиях. *Анналы хирургии*. 2009; (2): 35–39.

Gaipov A.D., Kamolov A.N., Sharipov M.A., Kalmykov E.L. Surgical tactics for iatrogenic vascular injury and its consequences. *Annaly khirurgii = Russian Journal of Surgery*. 2009; (2): 35–39. [In Russian].

5. Герасимов В.П., Попов С.В., Гайдук Н.И., Шульга Н.В. Экстренная ангиохирургическая помощь при ятрогенных повреждениях магистральных сосудов. *Груд. и серд.-сосуд. хирургия*. 1997; (2): 131.

Gerashimov V.P., Popov S.V., Gaiduk N.I., Shulga N.V. Emergency angiosurgical care for iatrogenic damage to the great vessels. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997; (2): 131. [In Russian].

6. Калинин А.А., Патлачук М.В., Морозов С.П., Носенко Е.М., Сальников П.С. Этапное лечение при аневризмах подколенных, подвздошной и бедренной артерии. *Хирургия*. 2013; (8): 67–69.

Kalinin A.A., Patlachuk M.V., Morozov S.P., Nosenko E.M., Salnikov P.S. The staged treatment of popliteal, ileal and femoral arteries aneurysms. *Khirurgiya = Surgery*. 2013; (8): 67–69. [In Russian].

7. Пароди Х.К., Шенхольц К.Х. Протезирование со стентом: новая техника в лечении аневризм, травматических и окклюзионных артериальных поражений. *Ангиол. и сосуд. хирургия*. 1999; 5 (1): 72–88.

Parodi J.C., Schonholz C.J. Stent-graft: new technique for treatment of aneurysms, traumatic and occlusive arterial lesions. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 1999; 5 (1): 72–88. [In Russian].

8. Прядко С.И. Диагностика и тактика хирургического лечения иатрогенных повреждений магистральных сосудов. *Груд. и серд.-сосуд. хирургия*. 1997; (2): 188.

Pryadko S.I. Diagnosis and tactics of surgical treatment of iatrogenic damage to the great vessels. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997; (2): 188. [In Russian].

9. Antoniou G.A., Schiro A., Smyth J.V., Murray D., Farquharson F., Serracino-Ingloft F. Multilayer stent in the treatment of popliteal artery aneurysms. *Vasa*. 2012; 41 (5): 383–387. doi: 10.1024/0301-1526/a000227

10. Dorigo W., Pulli R., Alessi Innocenti A., Azas L., Fargion A., Chiti E., Matticari S., Pratesi C. A 33-year experience with surgical management of popliteal artery aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2015; 62 (5): 1176–1182. doi: 10.1016/j.jvs.2015.06.216

11. Franklin J.A., Brigham D., Bogey W.M., Powell C.S. Treatment of iatrogenic false aneurysms. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 197 (2): 293–301.

12. Goncu T., Toktas F., Tiryakioglu O., Yumun G., Demirtas S., Yavuz S. Posttraumatic true aneurysm of

the axillary artery following blunt trauma. *Case Rep. Med.* 2010; 2010: ID 210391. doi: 10.1155/2010/210391

13. Seidel A.C., Miranda F.Jr., Fregadolli L.V. Iatrogenic pseudoaneurysm of axillary artery. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006; 86 (4): 303–305. doi: 10.1590/S0066-782X2006000400011

14. Valgimigli M., Gagnor A., Calabro P., Frigoli E., Leonardi S., Zaro T., Rubartelli P., Briguori C., Ando G., Repetto A., Limbruno U., Cortese B., Sganzerla P., Lupi A., Galli M., Colangelo S., Ierna S., Ausiello A., Presbitero P., Sardella G., Varbella F., Esposito G., Santarelli A., Tresoldi S., Nazzaro M., Zingarelli A., de Cesare N., Rigattieri S., Tosi P., Palmieri C., Brugalotta S., Rao S.V., Heg D., Rothenbuhler M., Vranckx P., Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015; 385 (9986): 2465–2476. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6

15. Weger N., Klaassen Z., Sturt C., Hertz S. Endovascular treatment of a pseudoaneurysm after an iatrogenic axillary artery injury. *Ann. Vasc. Surg.* 2010; 24 (6): 826 e829–812. doi: 10.1016/j.avsg.2009.12.019

Сведения об авторах:

Норман-угли Зайниддин, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2910-3153, e-mail: zayniddin_norman@mail.ru

Фазлиддин Шамсиддинович Бахриддинов, профессор, e-mail: surgery@rscs.uz

Феруза Саидовна Ильхамова, e-mail: surgery@rscs.uz

Information about the authors:

Norman Zayniddin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2910-3153,

e-mail: zayniddin_norman@mail.ru

Fazliddin Sh. Bakhriddinov, professor, e-mail: surgery@rscs.uz

Feruza S. Ilkhamova, e-mail: surgery@rscs.uz

Поступила в редакцию 14.10.2019

После доработки 10.12.2019

Принята к публикации 19.02.2020

Received 14.10.2019

Revision received 10.12.2019

Accepted 19.02.2020

Предоперационная медикаментозная терапия глаукомы и катаракты: проблемы выбора

А.А. Гусаревич, Ю.А. Гамза

*Клиническая больница «РЖД-Медицина»
630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а*

Резюме

В научной печати опубликовано большое количество сообщений о случаях и ретроспективных анализах связи использования аналогов простагландинов (АП) с развитием послеоперационного макулярного отека у пациентов, перенесших операцию по поводу катаракты. Цель исследования – сравнение влияния различных групп гипотензивных препаратов на состояние центральной зоны сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) после факэмульсификации катаракты (ФЭК) и комбинированных операций по поводу катаракты и глаукомы. **Материал и методы.** Для анализа использовались данные 36 пациентов (49 глаз), оперированных по поводу катаракты на фоне ПОУГ: I группа – 12 пациентов (15 глаз), получающие до и после ФЭК гипотензивную терапию АП; II группа – 10 пациентов (11 глаз), получающие АП до ФЭК с интраокулярной линзой и непроникающей глубокой склерэктомии (в послеоперационном периоде АП отменялись); III группа – 14 пациентов (25 глаз), получающие до и после ФЭК гипотензивную терапию препаратами любой группы, кроме АП. **Результаты.** Толщина в центральной зоне сетчатки до и после оперативного вмешательства у пациентов всех трех групп сопоставима, различия статистически незначимы. По величине данного параметра группы между собой также не различаются. **Заключение.** По результатам нашего исследования не получено убедительных данных в пользу необходимости смены гипотензивных препаратов для лечения ПОУГ в качестве подготовки к хирургии катаракты и в раннем послеоперационном периоде с целью снижения риска развития макулярного отека. Использование АП не приводит к выраженным изменениям толщины макулярной зоны сетчатки в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, катаракта, аналоги простагландинов, макулярный отек, толщина сетчатки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с данной рукописью.

Автор для переписки: Гусаревич А.А., e-mail: annagusarevich@gmail.com

Для цитирования: Гусаревич А.А., Гамза Ю.А. Предоперационная медикаментозная терапия глаукомы и катаракты: проблемы выбора. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (3): 57–62. doi: 10.15372/SSMJ20200308

Preoperative medication for glaucoma and cataract: problems of choice

A.A. Gusarevich, Yu.A. Gamza

*Railway Clinical Hospital on the Station Novosibirsk-Glavny
630003, Novosibirsk, Vladimirovsky ramp, 2a*

Abstract

There have been multiple scientific publications reporting of cases and post-hoc analysis of relationship between the prostaglandin analogues (PA) use and postoperative macular edema development in patients underwent cataract surgery. **The purpose of research** is to compare effects of different groups of antihypertensive drugs on condition of central retina in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) after phacoemulsification of cataract (PC) and combined surgeries for cataract and glaucoma. **Material and methods.** Analysis was carried out with data on 36 patients (49 eyes) underwent the cataract surgery on the top of POAG: group I – 12 patients (15 eyes) who were receiving antihypertensive

therapy of PA before and after PC; group II – 10 patients (11 eyes) who were receiving PA therapy prior to combined surgery for cataract and glaucoma (PA were cancelled during postoperative period); group III – 14 patients (25 eyes) who were receiving antihypertensive therapy of any drug group excluding PA before and after PC. **Results.** The thickness in central retina of all 3 groups' patients was comparable both before and after the surgery, differences were statistically insignificant. Cross-group measurement results were also statistically insignificant. **Conclusion.** Findings of the study have not identified any convincing evidence that would support a change of antihypertensive drugs against POAG as a preparation for cataract surgery and during early postoperative period to reduce the risk of macular edema. The use of prostaglandins analogs does not result in conspicuous changes in thickness of macula zone of retina during postoperative period.

Key words: primary open-angle glaucoma and cataract, analogs of prostaglandins, macular edema, retina thickness.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Gusarevich A.A., e-mail: annagusarevich@gmail.com

Citation: Gusarevich A.A., Gamza Yu.A. Preoperative medication for glaucoma and cataract: problems of choice. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 57–62. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200308

Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является основной причиной слепоты и слабовидения во всем мире [1, 2]. Заболеваемость глаукомой остается серьезной проблемой во всем мире, включая и Россию. По структуре общей заболеваемости по классу глазных болезней среди взрослого населения доля глаукомы составляет 8,6 %, катаракты – 16,2 % [3], инвалидность по глаукоме в структуре инвалидности сегодня в РФ равна 27 %, в Новосибирской области – 29 % [4]. Основным патогенетическим механизмом возникновения необратимых изменений в зрительном нерве с развитием глаукомной оптической нейропатии является повышение внутриглазного давления (ВГД). Препаратами первой линии в гипотензивном лечении ПОУГ являются аналоги простагландинов (АП) как наиболее эффективные, удобные в применении и с наименьшим набором побочных проявлений [2, 5]. По данным территориального регистра больных с глаукомой в Новосибирской области, на долю данной группы препаратов среди всех гипотензивных средств приходится 30,24 %.

Учитывая хронический характер ПОУГ и необходимость постоянного пожизненного гипотензивного лечения, перед врачами неизбежно встает вопрос подготовки к хирургическому лечению катаракты на фоне глаукомного процесса, и, в частности, выбор препаратов для нормализации ВГД как непосредственно перед проведением вмешательства, так и в раннем послеоперационном периоде. Опубликовано множество сообщений о случаях и ретроспективных анализах связи использования АП с развитием послеоперационного макулярного отека (МО) у пациентов, перенесших операцию по поводу катаракты [6, 7].

В некоторых исследованиях показано, что развитие послеоперационного кистозного МО связано с высокими рисками, в частности, наличием окклюзии вен сетчатки, диабета, потери стекловидного тела, увеита, эпиретинальной мембраны, афакии и дефектов задней капсулы, а не прямым действием АП [8–11]; есть данные, что основной причиной развития кистозного МО является используемый с лекарством консервант, а не сам препарат [12].

Таким образом, вопрос о влиянии АП на развитие послеоперационного МО после операции по поводу катаракты в офтальмологической литературе остается актуальным и неоднозначным. Целью настоящего исследования стало сравнение влияния различных групп гипотензивных препаратов на состояние центральной зоны сетчатки у больных ПОУГ после факэмульсификации катаракты (ФЭК) и комбинированных операций по поводу катаракты и глаукомы.

Материал и методы

Использовались данные 36 пациентов (49 глаз) в возрасте от 60 до 86 лет (средний возраст 74,3 года) с катарактой на фоне ПОУГ. Всем больным проводилась ФЭК с имплантацией заднекамерной эластичной интраокулярной линзы (ИОЛ) через роговичный разрез 2,2 мм. Все операции выполнены на одном приборе и одним хирургом, осложнений в ходе оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде не было. На 11 глазах проведена сочетанная хирургия катаракты и глаукомы, в частности, непроникающая глубокая склерэктомия. Все пациенты до проведения оперативного вмешательства имели нормальный офтальмотонус ($20,6 \pm 0,07$ мм рт. ст., от 16 до 22 мм рт. ст.), который достигался на-

значением гипотензивных препаратов различных групп, включая АП у 24 человек. Препараты использовались не менее одного года до вмешательства. Все пациенты ранее не оперированы по поводу глаукомы. В исследование включены лица с I–III стадией заболевания. Средняя острота зрения до операции составляла $0,25 \pm 0,05$ дптр.

В зависимости от режима инстилляций пациенты распределены на три группы. В группу I вошли 12 пациентов (15 глаз) с сочетанной патологией (катаракта и ПОУГ), получающие гипотензивную терапию АП и перенесшие ФЭК с ИОЛ (в послеоперационном периоде АП не отменялись); двое мужчин (средний возраст 64,5 года) и 10 женщин (средний возраст 69,6 года, от 60 до 77 лет); I стадия – 13,3 %, II стадия – 66,7 %, III стадия – 20,0 %; 10 человек получали латанопрост 0,005 %, 2 – травопрост 0,004 % в течение 21,8 мес. Группу II составили 10 пациентов (11 глаз) с сочетанной патологией (катаракта и ПОУГ), получающие гипотензивную терапию АП и перенесшие ФЭК с ИОЛ и непроникающую глубокоу склерэктомиию (в послеоперационном периоде АП отменялись); четверо мужчин (средний возраст 74,5 года, от 65 до 80 лет) и шесть женщин (средний возраст 74,3 года, от 65 до 82 лет); I стадия – 0 %, II стадия – 18,2 %, III стадия – 81,8 %; шесть человек получали латанопрост 0,005 %, 4 – травопрост 0,004 % в течение 30,4 мес. Группа III: 14 больных (23 глаза) с сочетанной патологией (катаракта и ПОУГ), получающие гипотензивную терапию препаратами любой группы, кроме АП, и перенесшие ФЭК с ИОЛ (в послеоперационном периоде капли не отменялись); шесть мужчин (средний возраст 73,5 года, от 64 лет до 86) и восемь женщин (средний возраст 72,2 года, от 65 до 82 лет); I стадия – 34,8 %, II стадия – 43,5 %, III стадия – 21,7 %; длительность применения капель составила 22,6 мес.

Все пациенты получали стандартное послеоперационное лечение, включающее назначение антибиотика, стероидного препарата, нестероидных противовоспалительных средств. До операции и в послеоперационном периоде проводилось

полное офтальмологическое обследование (визометрия с коррекцией, тонометрия, периметрия, пахиметрия, гониоскопия, биомикроскопия, кератометрия, офтальмоскопия). Также исследовалась центральная зона сетчатки на оптическом томографе RTVue-100 (Optovue, США), определялась карта толщины сетчатки в режиме ММ5. Анализ данных выполнялся на основе протокола (толщина сетчатки в зоне 1 мм).

Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), для оценки различий использовали критерий Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

После оперативного вмешательства пациенты находились под офтальмологическим наблюдением в течение 1–3 суток и через 1 месяц. Послеоперационный период проходил без осложнений (не наблюдалось отека роговицы, реактивного повышения ВГД, влага передней камеры была прозрачной, заднекамерная линза центрирована). У всех пациентов отмечается повышение зрительных функций – в первый день после операции до $0,55 \pm 0,05$ дптр, через 1 мес. – до $0,7 \pm 0,05$. Увеличение ВГД в первый день после операции не было статистически значимым и составило в среднем 22,5 мм рт. ст. в группах I и II, во второй группе отмечается незначительное снижение офтальмотонуса. Через 1 мес. результаты тонометрии сравнимы с дооперационными (таблица).

Толщина сетчатки через одни сутки от проведения оперативного вмешательства существенно не отличалась от исходной (см. таблицу). При обследовании в раннем послеоперационном периоде и через 1 мес. не обнаружено ни одного клинически значимого кистозного МО. В I группе был выявлен один случай увеличения толщины сетчатки на 80 мкм, сглаживание макулярного профиля у пациентки с тяжелым течением сахар-

Таблица. Величина ВГД и толщины сетчатки до и после проведения оперативного вмешательства

Table. Intraocular pressure average retinal thickness before and after surgery

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III
ВГД, мм рт. ст.			
До операции	$18,87 \pm 0,52$	$24,27 \pm 0,45$	$18,70 \pm 0,36$
Через 1 мес. после операции	$20,40 \pm 0,52$	$18,09 \pm 0,50$	$19,17 \pm 0,36$
Толщина сетчатки в центральной зоне, мкм			
До операции	$242,27 \pm 4,24$	$252,11 \pm 3,87$	$257,35 \pm 6,65$
Через 1 мес. после операции	$254,4 \pm 6,52$	$261,64 \pm 3,89$	$260,17 \pm 7,65$

ного диабета 2 типа. Увеличение толщины сетчатки через 1 мес. в группе III составило в среднем 6,57 мкм, в группах I и II (получавших ранее АП) – 18,80 и 16,82 мкм соответственно, однако это различие статистически незначимо ($p > 0,05$). Толщина сетчатки в центральной зоне до и после оперативного вмешательства у пациентов всех трех групп сопоставима, различия статистически незначимы. По величине данного параметра группы между собой также не различаются.

Обсуждение

Мнения о том, действительно ли АП увеличивают частоту возникновения МО, разделились. Ни одно исследование еще не установило причинно-следственную связь между использованием данной группы препаратов и развитием проблем с сетчаткой после операций по поводу катаракты. В некоторых отчетах и в небольших количествах случаев периоперационное использование АП ассоциировалось с появлением кистозного МО [13, 14], в то время как другие авторы утверждают, что МО в такой ситуации – редкое явление [7, 10, 15]. В нашем исследовании отмечается некоторое увеличение толщины сетчатки у больных, которые имели в составе гипотензивного лечения глаукомы АП (группы I и II), и в абсолютных числах это увеличение больше, чем у пациентов группы III, не получавших АП, но различие не достигло статистической значимости ($p > 0,05$). Следует отметить, что через 1 мес. после операции незначительное повышение толщины макулярной зоны было одинаковым у пациентов групп I и II даже в абсолютных числах, что подтверждает отсутствие значимого влияния АП в раннем послеоперационном периоде. Необходимо проводить дальнейшие исследования в целях достижения полного периода «вымывания» препарата, которое составляет не менее 4–6 недель [16].

Точный механизм, с помощью которого АП могут вызвать МО, остается неясным. Непосредственно лекарственное вещество не оказывает прямого вазоактивного или провоспалительного действия. Предполагается, что в раннем послеоперационном периоде препарат может влиять на процесс заживления, ускоряя биосинтез эндогенных простагландинов и других медиаторов воспаления, нарушая проницаемость гематофтальмического барьера и вызывая формирование МО [17, 18]. Предполагается, что интраоперационные осложнения при хирургии катаракты, такие как выпадение стекловидного тела, отсутствие или разрыв задней капсулы, приводят к развитию МО у пациентов, использовавших АП [18, 19]. Однако в подавляющем большинстве случаев, даже с

дополнительными факторами риска, данное осложнение не возникает [18, 20, 21]. Это, скорее всего, связано с использованием стероидных и нестероидных препаратов в периоперационном периоде, которые уменьшают послеоперационное воспаление и снижают риск развития кистозного МО [22].

Результаты нашего исследования подтверждают, что АП, назначаемые в качестве базисной терапии глаукомы, сохраняют свои гипотензивные свойства и после проведенного вмешательства, что является основным фактором для стабилизации глаукомного процесса [2, 23]. Кроме того, не изменяется привычный для пациента режим приема препаратов, что способствует сохранению приверженности к лечению. Необходимость выбора вида гипотензивных препаратов при хирургии катаракты на фоне ПОУГ определяется для каждого пациента индивидуально.

Заключение

По результатам нашего исследования не получено убедительных данных, свидетельствующих о необходимости смены гипотензивных препаратов для лечения ПОУГ в качестве подготовки к хирургии катаракты и в раннем послеоперационном периоде с целью снижения риска развития МО. Использование АП не приводит к выраженным изменениям толщины макулярной зоны сетчатки в послеоперационном периоде.

Список литературы/References

1. Нестеров А.П. Глаукома. М. Медицинское информационное агентство, 2014. 360 с.
Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014. 360 p. [In Russian].
2. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Ред. Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, В.П. Еричев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с.
National glaucoma guide: for practitioners. Eds. E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Eriчев. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 456 p. [In Russian].
3. Нероев В.В. Офтальмологические кадры и их роль в организации офтальмологической помощи в Российской Федерации: докл. XI Рос. общенационального офтальмологического форума. М., 2018.
Neroev V.V. Ophthalmological personnel and their role in the organization of ophthalmological care in the Russian Federation: rep. XI Russian national ophthalmological forum. Moscow, 2018. [In Russian].
4. Нероев В.В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации. Белые ночи – 2017: докл. Рос. офтальмологического конгресса. СПб., 2017.

- Neroev V.V. Vision Disability in the Russian Federation. Belye nochi – 2017: rep. Russian ophthalmological congress, Saint Petersburg, 2017. [In Russian].
5. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition. Savona: Italy PubliComm, 2014. 71 p.
6. Altuntas Ö., Yuksel N., Karabas V.L., Demirci G. Cystoid macular edema associated with latanoprost after uncomplicated cataract. *Eur. J. Ophthalmol.* 2005; 15 (1): 158–161. doi: 10.5301/EJO.2008.539
7. Miyake K., Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv. Ophthalmol.* 2002; 47 (1): 203–218. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00294-1
8. Arcieri E.S., Santana A., Rocha F.N., Guapo G.L., Costa V.P. Blood aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123 (2): 186–192. doi: 10.1001/archophth.123.2.186
9. Chang J.H., McCluskey P., Missotten T., Ferrante P., Jalaludin B., Lightman S. Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema? *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92 (7): 916–921. doi: 10.1136/bjo.2007.131037
10. Schumer R.A., Camras C.B., Mandahl A.K. Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2000; 11 (2): 94–100. doi: 10.1097/00055735-200004000-00005
11. Furuichi M., Chiba T., Abe K., Kogure S., Iijima H., Tsukahara S., Kashiwagi K. Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. *J. Glaucoma.* 2001; 10 (3): 233–236. doi: 10.1097/00061198-200106000-00016
12. Miyake K., Ibaraki N., Goto Y., Oogiya S., Ishigaki J., Ota I., Miyake S. ESCRS Binkhorst lecture 2002: pseudophakic preservative maculopathy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2003; 29 (9): 1800–1810. doi: 10.1016/s0886-3350(03)00560-1
13. Henderson B.A., Kim J.Y., Ament C.S., Ferrufino-Ponce Z.K., Grabowska A., Cremers S.L. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007; 33 (9): 1550–1558. doi: 10.1155/2017/4625730/
14. Moroi S.E., Gottfredsdottir M.S., Scheinbart M.T., Elner S.G., Lee C.M., Schertzer R.M., Abrams G.W., Johnson M.W. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 1999; 106 (5): 1024–1029. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00528-X
15. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Гобеджишвили М.В. Влияние лечения аналогами простагландинов на толщину сетчатки после факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмол. ведомости.* 2014; 7 (3): 73–76.
- Astakhov S.Yu., Astakhov Yu.S., Gobedzhishvili M.V. The influence of prostaglandin analogs on the retinal thickness after phacoemulsification with intraocular lens implantation in primary open-angle glaucoma patients. *Oftalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology Journal.* 2014; 7 (3): 73–76. [In Russian].
16. Глаукома. Национальное руководство. Ред. Е.А. Егоров. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с.
- Glaucoma. National manual. Ed. E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR Media, 2013. 824 p. [In Russian].
17. Miyake K., Ota I., Maekubo K., Ichihashi S., Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117 (1): 34–40. doi: 10.1001/archophth.117.1.34
18. Schumer R.A., Camras C.B., Mandahl A.K. Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv. Ophthalmol.* 2002; 47: S219. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00328-4
19. Yeh P.C., Ramanathan S. Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002; 28 (10): 1814–1818. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01334-2
20. Wand M., Gaudio A.R. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133 (3): 403–405. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01411-8
21. Warwar R.E., Bullock J.D., Ballal D. Cystoid macular oedema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology.* 1998; 105 (2): 263–268. doi: 10.1016/s0161-6420(98)92977-3
22. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Калинин Ю.Ю., Оздербаева А.А. Профилактика макулярного отека при факоэмульсификации катаракты. *Рос. офтальмол. журн.* 2014; (2): 21–26.
- Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Kalinnikov Yu.Yu., Ozderbaeva A.A. Prevention of macular edema in cataract phacoemulsification. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal = Russian Ophthalmological Journal.* 2014; (2): 21–26. [In Russian].
23. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Дж.В. Влияние аналогов простагландинов на морфофункциональные характеристики сетчатки у пациентов с глаукомой после факоэмульсификации. *Глаукома.* 2017; 16 (1): 75–84.
- Avetisov S.E., Erichev V.P., Kozlova I.V., Kosova Dzh.V. Effect of prostaglandin analogues on the morphofunctional characteristics of the retina in patients with glaucoma after phacoemulsification. *Glaukoma = Glaucoma.* 2017; 16 (1): 75–84. [In Russian].

Сведения об авторах:

Анна Аркадьевна Гусаревич, к.м.н., ORCID:0000-0002-8206-7510,
e-mail: annagusarevich@gmail.com

Юлия Александровна Гамза, e-mail: judif86@mail.ru

Information about the authors:

Anna A. Gusarevich, candidate of medical sciences, ORCID:0000-0002-8206-7510,
e-mail: annagusarevich@gmail.com

Yulia A. Gamza, e-mail: judif86@mail.ru

Поступила в редакцию 27.09.2019

После доработки 20.01.2020

Принята к публикации 31.03.2020

Received

Revision received

Accepted

27.09.2019

20.01.2020

31.03.2020

Тактика коррекции гипернатриемии при ожоговой травме

И.Ю. Саматов^{1,2}, А.Л. Вейнберг², Е.И. Стрельцова^{1,2}, Е.И. Верещагин¹

¹Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

²Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Резюме

Гипернатриемия (ГН) наряду с септическими осложнениями является наиболее частым и опасным осложнением у больных с тяжелой термической травмой. Общепринятой тактикой в преодолении критической ГН считается внутривенное введение гипосмолярных растворов, хотя безопасность и эффективность такого подхода ставятся под сомнение. Целью работы были уточнение патогенеза ГН и разработка алгоритма ее коррекции в острейшем периоде тяжелой термической травмы. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включено 82 взрослых пациента, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы Новосибирской областной клинической больницы в период с 2015 по 2018 г., с общей площадью ожогов II–III степени более 40 % или при наличии глубоких ожогов площадью 20 % и более. **Результаты.** Доля пациентов с ГН (содержание Na в плазме крови более 150 ммоль/л) составила 27 %, возникала она обычно на 4–6-е сутки после получения травмы. На протяжении периода исследования уровень кортизола находился на верхней границе нормы. В ходе исследования динамики концентрации альдостерона в сыворотке крови у больных с ГН отмечено ее достоверное увеличение к третьим суткам по сравнению с исходными значениями. С учетом полученных данных коррекция ГН проводилась с помощью дополнительной энтеральной регидратации (назначение *per os* или в зонд питьевой воды до 20–30 мл/кг массы тела в сутки), назначения спиронолактона (200–300 мг в сут), внутривенного титрованного применения малых доз фуросемида (60–100 мг в сут). При невозможности купирования ГН консервативным протоколом и ее прогрессировании (при уровне натрия > 160–163 ммоль/л) инициировалась постоянная заместительная почечная терапия. Использование данного алгоритма позволило снизить связанную с ГН летальность в 3 раза. **Заключение.** Достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови у пациентов с тяжелой термической травмой возникает на третьи сутки ожоговой болезни, поэтому использование спиронолактона необходимо начинать именно в эти сроки. Титрованное внутривенное введение малых доз фуросемида (60–100 мг/сут) позволяет добиться устойчивого натрийуретического действия без развития эффекта «рикошета». Эти методы наиболее эффективны на фоне дополнительной энтеральной регидратации.

Ключевые слова: ожоговая травма, гипернатриемия, альдостерон, интенсивная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Верещагин Е.И., e-mail: eivv1961@gmail.com

Для цитирования: Саматов И.Ю., Вейнберг А.Л., Стрельцова Е.И., Верещагин Е.И. Тактика коррекции гипернатриемии при ожоговой травме. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 63–68. doi: 10.15372/SSMJ20200309

Correction of critical hypernatremia in severe burn trauma

I.Yu. Samatov^{1,2}, A.L. Weinberg², E.I. Streltsova^{1,2}, E.I. Vereshchagin¹

¹Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

²Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

Abstract

Hypernatremia along with septic complications is the most frequent and dangerous complication in patients with severe burn trauma. The intravenous infusion of hypoosmolar solutions is considered to be a common tactic in overcoming critical hypernatremia, although the safety and effectiveness of this approach is questioned. The aim of the work was to clarify the pathogenesis of hypernatremia and define the tactic for its correction in the acute period of severe burn trauma. **Material and Methods.** The retrospective study included 82 adult patients treated in the ICU of the Burn Trauma Center of Novosibirsk Regional Clinical Hospital between 2015–2018 years. There were patients both with partial thickness burns TBSA >40 % or with full thickness burns TBSA 20 % with or without the thermoinhalation trauma. **Results.** Hypernatremia (serum Na > 150 mmol/L) usually occurred 4–6 days after a severe burn injury. This complication was detected in 27 % of patients. Cortisol serum levels were at the upper limit of the norm, meantime the serum concentration of aldosterone was significantly increased on 3rd day after trauma. Based on the obtained data, hypernatremia was corrected using enteral rehydration (oral water up to 20–30 ml/kg/day), Spironolactone (200–300 mg/day), intravenous titration of furosemide in small doses (60–100 mg/day). Permanent renal replacement therapy started when a patient's serum sodium level was greater than 160–163 mmol/L. **Conclusion.** Significant increase of the serum aldosterone concentration in patients with severe burn trauma was noted by the 3 day, so the use of spironolactone should begin in these terms. Titrated intravenous introduction of furosemide in small doses (60–100 mg/day) allows removing sodium without adverse effects. In addition, the use of additional enteral rehydration is necessary.

Key words: burn injury, hypernatremia, aldosterone, intensive care.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interest.

Correspondence author: Vereshchagin E.I., e-mail: eivv1961@gmail.com

Citation: Samatov I.Yu., Weinberg A.L., Streltsova E.I., Vereshchagin E.I. Correction of critical hypernatremia in severe burn trauma. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 63–68. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200309

Введение

Гипернатриемия (ГН) наряду с септическими осложнениями является наиболее частым и опасным осложнением у больных с ожоговой травмой [1, 2]. Так, ГН отмечалась у 37,5 % лиц с ожоговой травмой, при этом летальность даже при некротической ГН (содержание Na в плазме крови > 145 ммоль/л) составила более 20 % [3]. Вообще при тяжелой ГН (содержание Na > 150 ммоль/л) летальность достигает 60 %, а ГН считается самостоятельным фактором клеточного и тканевого повреждения [4]. Среди способствующих этому состоянию факторов отмечают применение диуретиков, клеточную гипергидратацию, плазмопотерю, испарение воды с раны, секвестрацию жидкости в «третье пространство», а также интестинальные потери при неизбежной кишечной недостаточности [1, 5]. Кроме того, развитию ГН способствует массивная инфузионная терапия несбалансированными кристаллоидами [4, 6]. Поэтому наиболее оптимальной стратегией в преодолении критической ГН считается внутривенное введение гипоосмолярных растворов (0,45%-й раствор NaCl и/или 5%-й раствор глюкозы) [1, 5, 6]. Между тем безопасность внутривенного использования гипоосмолярных растворов вызывает сомнение. Дело в том, что вследствие дегидратации клеток ЦНС при ГН происходит компенсаторная задержка ими электролитов (бы-

страя адаптация) и накопление органических осмотически активных веществ (медленная адаптация). Как следствие, при быстрой коррекции критической ГН или коррекции гипоосмолярными растворами происходит нарастание признаков отека мозга, гипоксии и полиорганной недостаточности вплоть до летального исхода [4].

Болюсное введение салуретиков (в первую очередь фуросемида) рутинно используется для контроля гидробаланса у критических больных, в том числе при термической травме. Фуросемид, блокируя реабсорбцию Na⁺ и Cl⁻, вызывает выведение и жидкости, и натрия, однако после прекращения действия препарата экскреция Na значительно уменьшается даже ниже исходного уровня (эффект «рикошета»). Более того, включаются механизмы, вызывающие задержку натрия в организме. Таким образом, наиболее очевидный способ управления гидробалансом и профилактики, и терапии ГН способен сам индуцировать ГН. Между тем клинические наблюдения свидетельствуют, что именно малые дозы фуросемида при титрованном введении обеспечивают стабильный натрийуретический эффект. Таким образом, необходимо было оценить эффект малых доз фуросемида при титрованном введении на скорость экскреции натрия при ГН.

Другим важным вопросом является целесообразность использования спиронолактона для коррекции критической ГН. Ряд исследований,

посвященных данному вопросу, однозначно подтвердил роль боли, кровопотери, гипоксии и травмы в последующей активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) именно в первые 5 суток после травмы и задержке натрия [2, 7, 8]. Однако работы, посвященные активации РААС, по-прежнему не учитываются в рекомендациях, посвященных коррекции критической ГН, и этот факт также требует уточнения роли РААС, в частности альдостерона, в развитии данного осложнения.

Таким образом, необходимо установить, является ли ГН следствием повышения концентрации альдостерона, вызванного перенесенным ожоговым шоком, и какой метод коррекции ГН является наиболее эффективным: регидратация или стимуляция натрийуреза.

Целью настоящей работы были уточнение генеза ГН и разработка алгоритма коррекции в острейшем периоде тяжелой термической травмы.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 82 больных обоего пола с тяжелой ожоговой травмой, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ожогового центра г. Новосибирска в период с 2015 по 2018 г. Работа одобрена локальным этическим комитетом и соответствует «Правилам клинической практики в РФ» (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 266). Критерии включения: возраст 15–70 лет, общая площадь ожогов $\geq 40\%$, наличие глубоких ожогов $\geq 20\%$, пребывание в ОРИТ ожоговой травмы более трех суток. Выраженной ГН принимался уровень $\text{Na} > 150$ ммоль/л. Содержание кортизола и альдостерона определяли у больных с выраженной ГН иммунохимическим методом на анализаторе Immulite 2000xp (Siemens AG, Германия). Контроль электролитного состава крови выполняли на анализаторе Radiometer ABL800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания), биохимических показателей сыворотки крови – на анализаторе AU-480 (Beckman Coulter, Великобритания).

Интенсивную терапию термической травмы в острый и подострый период осуществляли согласно принятым клиническим рекомендациям [9, 10]. Коррекцию ГН проводили с помощью энтеральной регидратации (чистая вода 20–30 мл/кг массы тела в сутки), спиронолактона (250–300 мг в сутки) и фуросемида (60–100 мг в сутки внутривенно титрованно). При уровне натрия в крови 160–163 ммоль/л и более применялись методы заместительной почечной терапии, а именно медленный низкопроизводительный ежедневный гемодиализ (SLEDD, sustained low efficiency daily dialysis) либо непрерывная вено-венозная гемофильтрация (CVVH, continuous veno-venous hemofiltration).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Из 82 больных с тяжелой ожоговой травмой общее количество лиц с ГН составило 27 % (22 пациента). Данное осложнение возникало на 4–6-е сутки после получения тяжелой ожоговой травмы, что согласуется с данными других авторов [5]. С целью уточнения роли альдостерона и кортизола у семи пациентов определена динамика содержания этих гормонов в крови в течение первых пяти суток с момента травмы (таблица). На протяжении периода исследования уровень кортизола находился в пределах верхней границы нормы. Таким образом, выбранная стратегия интенсивной терапии позволила избежать истощения надпочечников в острейшем периоде ожоговой травмы. В ходе исследования динамики содержания альдостерона в сыворотке крови больных с ГН отмечено многократное ($p < 0,05$) повышение содержания гормона на третьи сутки по сравнению с исходным (1-е сутки), к пя-

Таблица. Динамика концентрации альдостерона и кортизола в сыворотке крови после тяжелой ожоговой травмы

Table. Dynamics of aldosterone and cortisol concentration in the serum after severe burn injury

Содержание гормона	Норма	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Альдостерон, пг/мл	25–392	35 ± 12	240 ± 34*	54 ± 14
Кортизол, нмоль/л	185–624	545 ± 64	613 ± 108	595 ± 103

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя на 1-е сутки статистически значимо при $p < 0,05$.

тым суткам оно снизилось до первоначального уровня. По-видимому, увеличение продукции альдостерона с максимальной концентрацией на третьей сутки следует расценивать как одну из причин ГН. Вместе с тем следует отметить, что содержание альдостерона в первые пять суток не выходило за рамки значений, принятых в клинической биохимии как норма (25–392 пг/мл).

С целью уточнения эффекта малых доз фуросемида при титрованном введении на функцию почек и клиренс натрия проведена оценка суточного титрования 60 мг фуросемида внутривенно. В течение суток уровень натрия снижался в среднем на 8 ммоль/л, при этом клиренс креатинина, темп диуреза и клубочковая фильтрация оставались без изменений. Таким образом, титрованное введение малых доз фуросемида значительно увеличивает натрийурез без увеличения темпа диуреза и эффекта «рикошета».

Учитывая полученные данные, был предложен следующий алгоритм коррекции ГН. С трех суток проводилась дополнительная регидратация (чистая вода энтерально 20–30 мл/кг массы тела в сутки), внутрь назначались спиронолактон (250–300 мг/сутки) и фуросемид (60–100 мг/сутки внутривенно титрованно). Показаниями для начала данной терапии являлась ГН более 150 ммоль/л (4–6-е сутки после травмы), терапия прекращалась после снижения содержания Na в сыворотке крови до 140–145 ммоль/л. Предложенный объем регидратации не влиял на используемые объемы инфузионной терапии [9].

Общая летальность пациентов с тяжелой термической травмой (82 человека) составила 38 %. Кроме того, доля больных с ГН, умерших в первые 14 дней с момента получения травмы, т.е. в период, когда летальный исход может быть напрямую связан с ГН, составила только 23 % от общего числа обследованных (5 человек), т.е. летальность в абсолютном большинстве случаев отмечалась в более поздние сроки, в фазу гнойно-септических осложнений ожоговой болезни.

Предложенный алгоритм профилактики и терапии ГН позволяет безопасно устранить это осложнение у большинства пациентов (70 %) в течение 2–3 суток. При использовании данной консервативной схемы купирования ГН отмечен темп выведения натрия 0,3–0,4 ммоль/л в час, или 7,2–10 ммоль/л в сутки. При этом не отмечено ни одного случая развития полиурии, гипокалиемии или нарушений клиренса креатинина. Темп диуреза составлял 0,6–1,5 мл/кг массы тела в час, клиренс креатинина – 85–110 мл/мин.

В семи случаях использовали заместительную почечную терапию, основным критерием ранней инициации которой было нарастание ГН

до 160–163 ммоль/л несмотря на использование консервативных методов коррекции. Во всех случаях достигнута положительная динамика и устранение критической ГН.

Обсуждение

Известным эффектом фуросемида при болюсном введении является эффект «рикошета», когда натрийурез резко снижается. Титрованное введение малых доз используется в интенсивной терапии в основном для управления гидробалансом, но нет исследований, посвященных профилактике и коррекции ГН с помощью малых доз фуросемида при титрованном введении. Данное исследование показало, что именно фуросемид при введении в малых дозах наиболее эффективно и безопасно реализует свой натрийуретический эффект.

При оценке путей профилактики и коррекции ГН у больных в критическом состоянии принимаются во внимание фундаментальные принципы водно-солевого обмена [4]. Согласно этим законам быстрое межклеточное перемещение воды способно вызвать клеточное повреждение, поэтому снижение содержания натрия рекомендовано не быстрее 0,5 ммоль/л в час во избежание развития отека мозга. Таким образом, полученный темп выведения натрия (0,3–0,4 ммоль/л в час или 7,2–10 ммоль/л в сутки) соответствует международным рекомендациям коррекции водно-электролитных нарушений.

Изменения концентрации альдостерона в острый период ожоговой травмы отмечены рядом авторов [2, 8]. Однако, как отмечено ранее, это не привело к применению другой тактики ведения ожоговых больных с критической ГН. Причина, по-видимому, состоит в том, что изменения содержания гормона происходили в рамках общепринятой клинической биохимией нормы. Кроме того, увеличение отмечено только на третьей сутки после травмы с нормализацией уже к пятым суткам. Между тем острейший период тяжелой термической травмы характеризуется крайним напряжением в работе надпочечников, и превышение нормальных значений концентрации альдостерона маловероятно. Поэтому достоверное возрастание содержания гормона (почти в 7 раз) по сравнению с исходным следует принимать во внимание. Характерно также, что именно с конца третьих суток после травмы обычно отмечается нарастание уровня натрия сыворотки крови. Кроме всего, необходимо учитывать и иные эффекты альдостерона, а именно активацию системной воспалительной реакции и участие в развитии синдрома полиорганной недостаточности. По-

этому назначение спиронолактона начиная с третьих суток, безусловно, оправдано. Характерно, что наилучшие результаты получены именно при одновременном использовании энтеральной регидратации, фуросемида и спиронолактона. Использованный алгоритм позволил существенно снизить риск развития ГН, синдрома полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, летального исхода.

Заключение

Достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови по сравнению с исходным значением отмечается на третьи сутки после тяжелой термической травмы, со снижением до первоначальной величины к пятым суткам. Поэтому использование спиронолактона у больных с тяжелой термической травмой необходимо начинать сразу после стабилизации гемодинамики и выведения из шока, т.е. с третьих суток после травмы. Кроме того, внутривенное титрованное введение малых доз фуросемида также позволяет добиться устойчивого натрийуретического действия без эффекта «рикошета».

Комбинированное применение дополнительной энтеральной регидратации (вода 20–30 мл/кг массы тела в сутки), раннего назначения спиронолактона (200–300 мг в сутки) и титрованного введения фуросемида (60–100 мг в сутки) позволило у больных с тяжелой термической травмой преодолеть выраженную ГН (концентрация Na в плазме крови более 150 ммоль/л) в 2/3 случаев. В комплексе со своевременным использованием заместительных методов почечной терапии данный алгоритм позволяет устранить критическую ГН у большинства пациентов с тяжелой термической травмой.

Список литературы / References

1. Ушакова Т.А., Алексеев А.А. Гиперосмолярный синдром при ожоговой травме. Лаб. диагностика. 2015; (6): 44–48.

Ushakova T.A., Alekseev A.A. Hyperosmolar syndrome in burn trauma. *Laboratornaya diagnostika = Laboratory Diagnostics*. 2015; (6): 44–48. [In Russian].

2. Lin M., Liu S.J., Lim I.T. Disorders of water imbalance. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2005; 23 (3): 749–770. doi: 10.1016/j.emc.2005.03.001

3. Maggiore U., Picetti E., Antonucci E., Parenti E., Regolisti G., Mergoni M., Vezzani A., Cabassi A., Fiaccadori E. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit. Care Med.* 2009; 13 (4): 110–115. doi: 10.1186/cc7953

4. Adrogué H.J., Madias N.E. Hypernatremia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 342: 1493–1499. doi: 10.1056/NEJM200005183422006

5. Stollwerck P.L., Stang F.H., Kolios G., Lange T., Mailänder P., Siemers F. Progressive fluid removal can avoid electrolyte disorders in severely burned patients. *Ger. Med. Sci.* 2011; 57 (3): 30–49. doi: 10.3205/000136

6. Фисталь Э.Я., Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Арефьев В.В. Патогенез, классификация, диагностика и лечение отеочного синдрома у ожоженных. *Комбустиология*. 2008; (34). URL: <http://combustiology.ru/journal/patogenez-klassifikatsiya-diagnostika-i-lechenie-otyochного-sindroma-u-obozhzhonyy-h/>

Fistal A.Ya., Speranskiy I.I., Samoylenko G.E., Arefyev V.V. Pathogenesis, classification and treatment of edema syndrome in burn injury. *Combustiology = Combustiology*. 2008; (34): URL: <http://combustiology.ru/journal/patogenez-klassifikatsiya-diagnostika-i-lechenie-otyochного-sindroma-u-obozhzhonyy-h/> [In Russian].

7. Dolecek R. Endocrine changes after burn trauma. *Keio J. Med.* 1989; 38 (3): 262–276. doi: 10.2302/kjm.38.262

8. Griffiths R.W., Millar J.G., Albano J., Shakespeare P.G. Observations on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system after low volume colloid resuscitation for burn injury. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1983; 65 (4): 212–215.

9. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Шлык И.В., Левин Г.Я., Ушакова Т.А., Тюрников Ю.И., Богданов С.Б., Бобровников А.Э. Диагностика и лечение ожогового шока: Клинические рекомендации. М., 2014. 17 с.

Alexeyev A.A., Krutikov M.G., Shlyk I.V., Levin G.Ya., Ushakova T.A., Tyurnikov Yu.I., Bogdanov S.B., Bobrovnikov A.E. Diagnosis and treatment of burn shock: clinical recommendations. Moscow, 2014. 17 p. [In Russian].

10. Singer P., Berger M.M., van den Berghe G., Bido G., Calder P., Forbes A., Griffiths R., Kreyman G., Leverve X., Pichard C., ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition. *Clin. Nutr.* 2009; 28 (4): 387–400. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.024

Сведения об авторах:

Игорь Юрьевич Саматов, e-mail: isamatov67@gmail.com

Анна Леонидовна Вейнберг, e-mail: anna1978@ngs.ru

Елена Ивановна Стрельцова, к.м.н., e-mail: eistreltsova@mail.ru

Евгений Иванович Верещагин, д.м.н., проф., e-mail: eivv1961@gmail.com

Information about the authors:

Igor Yu. Samatov, e-mail: isamatov67@gmail.com

Anna L. Weinberg, e-mail: anna1978@ngs.ru

Elena I. Streltsova, candidate of medical sciences, e-mail: eistreltsova@mail.ru

Eugeny I. Vereshchagin, doctor of medical science, professor, e-mail: eivv1961@gmail.com

Поступила в редакцию 19.09.2019

После доработки 21.12.2019

Принята к публикации 12.05.2020

Received 19.09.2019

Revision received 21.12.2019

Accepted 12.05.2020

Возможности гибкой эндоскопии при субэпителиальных опухолях пищевода

И.Е. Судовых¹, Е.А. Дробязгин^{1,2}, Ю.В. Чикинев²

¹ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Резюме

Цель исследования – изучить результаты диагностических эндоскопических исследований и пероральных эндоскопических оперативных вмешательств при субэпителиальных опухолях пищевода. **Материал и методы.** Проанализированы данные пациентов (21 человек), прооперированных эндоскопически с использованием гибкого эндоскопа по поводу субэпителиальных опухолей пищевода в период с 2016 по 2019 г. Основные эндоскопические методы выявления и предоперационные характеристики новообразований: осмотр в белом свете и узкоспектральном режиме, эндоскопическое ультразвуковое исследование в режиме радиального сканирования. Удаление опухолей наибольших размеров (от 8 до 40 мм) выполнено методами эндоскопической резекции слизистой оболочки (2 опухоли у одного пациента), туннельной (13 случаев) или классической (7 пациентов) диссекции в подслизистом слое пищевода. В двух случаях сложной локализации и затрудненной визуализации опухолей потребовалось дополнительное интраоперационное эндоскопическое ультразвуковое исследование. **Результаты и их обсуждение.** Субэпителиальные опухоли пищевода преимущественно диагностируются случайно у пациентов, не имеющих клинической симптоматики, связанной с наличием новообразования. Подозрение на опухоль выставляется при рутинной фиброэзофагогастродуоденоскопии. Последующее проведение эндоскопической ультрасонографии целевого сегмента пищевода позволило опровергнуть или подтвердить наличие образования (21 пациент), определить его эхоструктуру, размер, характер роста, локализацию в стенке органа и отношение к слоям стенки для формирования гипотезы о морфологии опухоли, планирования метода удаления опухоли. Мы выбираем оперативные приемы в зависимости от совокупности полученных характеристик опухоли. Технический успех эндоскопических операций с использованием гибкого эндоскопа при таком подходе отмечен у всех пациентов. Таким образом, эндоскопические методы являются важным инструментом как первичной, так и уточняющей диагностики, а при адекватных показаниях – также и эффективным методом оперативного лечения.

Ключевые слова: субэпителиальные опухоли пищевода, эндоскопическое ультразвуковое исследование, оперативная гибкая эндоскопия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и не получали финансовой поддержки при проведении данного исследования.

Автор для переписки: Судовых И.Е., e-mail: isudovykh@gmail.com

Для цитирования: Судовых И.Е., Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В. Возможности гибкой эндоскопии при субэпителиальных опухолях пищевода. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 69–74. doi: 10.15372/SSMJ20200310

Capacity of flexible endoscopy in subepithelial esophageal tumors

I.E. Sudovykh¹, E.A. Drobyazgin^{1,2}, Yu.V. Chikinev²

¹ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Abstract

Aim of the study was to investigate the results of endoscopic diagnostics and peroral operative endoscopy in subepithelial esophageal tumors. **Material and methods.** Data of 21 patients underwent flexible endoscopic interventions for subepithelial esophageal tumors (SET) from 2016 till 2019 were analyzed. Main endoscopic methods to reveal and characterize tumors preoperatively are examination in white light, narrow light spectrum imaging, radial endoscopic ultrasonographic scanning. Tumors from 8 till 40 mm in maximal dimension removed by endoscopic mucosal resection (2 tumors in 1 patient), tunnel dissection (13 cases) or endoscopic submucosal dissection (7 cases). The additional endoscopic ultrasonography was demanded intraoperatively in 2 cases of difficult tumor location and blurry visualization. **Results and discussion.** Subepithelial esophageal tumors are mainly diagnosed occasionally in patients without symptoms related to tumor. Suspicion of the tumor was based on routine esophagogastroduodenoscopy. Following endoscopic ultrasonography of planned esophageal segment allowed rejecting or confirming the lesion (21 patients), evaluating its echoscopic structure, size, growth direction, intramural location and connection to wall layers to make an assumption related to tumor morphology, to plan way of tumor removal. We choose interventions in depends on combination of available tumor features. Technical success of endoscopic interventions with use of flexible endoscope under this approach is noted in all the patients. So endoscopic methods are important for primary and detailed diagnostics and also effective for operative treatment in cases of appropriate indications.

Key words: subepithelial esophageal tumors, endoscopic ultrasound, operative flexible endoscopy.

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest and received no financial support for this study.

Correspondence author: Sudovykh I.E., e-mail: isudovykh@gmail.com

Citation: Sudovykh I.E., Drobyazgin E.A., Chikinev Yu.V. Capacity of flexible endoscopy in subepithelial esophageal tumors. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 69–74. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200310

Введение

Субэпителиальные опухоли (СЭО) пищевода являются редкими, хотя точная оценка встречаемости затруднена, так как опухоли могут длительное время оставаться бессимптомными. СЭО пищевода преимущественно доброкачественные, но существует и небольшой риск их злокачественной природы [1, 2, 6]. Благодаря распространению современных методов диагностики СЭО пищевода все чаще встречаются в клинической практике, однако тактические вопросы их диагностики, наблюдения и удаления остаются дискуссионными [1–3]. Внедрение новых методик пероральной интервенционной гибкой эндоскопии позволяет эффективно и малоинвазивно удалять СЭО пищевода, выбирая метод в соответствии с уточненными характеристиками новообразований [1, 4, 5, 7]. Таким образом, накопление и анализ клинического опыта диагностики и лечения СЭО пищевода не теряют актуальности.

Материал и методы

В Государственной Новосибирской областной клинической больнице (ГНОКБ) в период с 2016 по 2019 г. СЭО пищевода удалены эндоскопически с использованием гибкого эндоскопа у 21 пациента. Гетерогенная группа больных пред-

ставлена 6 мужчинами и 15 женщинами в возрасте от 30 до 72 лет (средний возраст 49 лет, мода 61 год, медиана 49 лет). Большинство пациентов не имели жалоб, специфичных для новообразований пищевода, и первично обследовались по другим причинам. СЭО пищевода выявлялись при рутинном эндоскопическом осмотре пищевода в рамках фиброэзофагогастроуденоскопии (ФЭГДС). Некоторые пациенты с СЭО были выявлены в ГНОКБ, иные обратились из других учреждений для уточнения диагноза, ряд больных с небольшими новообразованиями до обращения к нам наблюдались по месту жительства на протяжении до 8 лет. У некоторых пациентов в других медицинских учреждениях ранее была взята щипцевая биопсия над образованием – неинформативна для диагностики опухоли, гистологически подтверждено обычное строение поверхностных слоев слизистой оболочки.

Все пациенты подписывали согласие на обработку персональных данных; вмешательства проводились с соблюдением этических норм. При обращении в нашу клинику выполнялись уточняющий осмотр эндоскопом высокой разрешающей способности с дополнительным исследованием в узкоспектральном режиме освещения (Olympus NBI) и эндоскопическое ультразвуковое исследование в режиме радиального сканирования (ЭУСр) зондом Olympus UM-2R частотой 12МГц.

ЭУСр являлся основным методом верификации СЭО пищевода у пациентов с подозрением на наличие опухоли по данным ФЭГДС. Крупные образования дополнительно исследованы в режиме конвексного ультразвукового сканирования эхоэндоскопом, выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастом.

Размер опухолей в наибольшем измерении варьировал от 8 до 40 мм (среднее арифметическое – 18 мм, мода – 17 мм, медиана – 17 мм). Опухоли локализовались преимущественно в средней трети пищевода (у 13 пациентов), в шести случаях – в нижней трети пищевода и еще в двух – в области пищеводно-желудочного перехода, лишь у одного человека диагностирована и удалена СЭО верхней трети пищевода. У одного больного диагностированы и удалены две дискретно расположенные небольших размеров СЭО средней трети пищевода.

При предоперационном планировании и выборе метода удаления новообразований большое внимание уделялось данным эндоскопического ультразвукового сканирования с определением локализации опухоли в стенке пищевода по отношению к ее слоям, направлению роста и структурным характеристикам СЭО. Все удаленные образования подверглись гистологическому исследованию, при невозможности достоверного установления диагноза при изучении препаратов рутинной окраски на светооптическом уровне дополнительно проводилось иммуногистохимическое исследование.

Результаты

Исходящие из мышечной пластинки слизистой оболочки пищевода опухоли, как правило, диагностируются уже при небольших размерах и доступны лишь эндоскопическому осмотру. Исключить их эпителиальное происхождение позволяет эндоскопический осмотр аппаратами с возможностью получения изображения высокого разрешения и осмотр в узком спектре света. Некоторые СЭО могут иметь достаточно характерные визуальные признаки (зернисто-клеточная опухоль), однако более детальные характеристики требуют уточняющих диагностических методов.

При ЭУСр опухоли характеризовались как отчетливо отграниченные гипоехогенные, преимущественно гомогенные очаги, расположенные в пределах слизистой оболочки, подслизистого слоя, мышечного слоя пищевода. Как правило, исследования ультразвуковым зондом достаточно для получения необходимых эндоскопических характеристик СЭО. Опухоли, локализующиеся глубоко в стенке пищевода и исходящие из его

собственного мышечного слоя, характеризовались, как правило, несколькими большими размерами и удалялись методом туннельной диссекции (13 случаев). Расположенные в подслизистом слое (1), исходящие и локализующиеся в пределах мышечной пластинки слизистой оболочки (8) СЭО удалены методом резекции слизистой оболочки (2) и диссекции в подслизистом слое пищевода (7). У двух пациентов с СЭО нижней трети пищевода на границе с пищеводно-желудочным переходом и тенденцией к внепросветному направлению роста интраоперационно возникли затруднения с визуальной оценкой локализации новообразований, что потребовало интраоперационного выполнения навигационной ЭУСр: уточнена позиция опухолей, в соответствии с ней определено положение оперативного доступа.

Во всех случаях технически удалось одноэтапное эндоскопическое удаление СЭО пищевода. Не было зарегистрировано расхождений в отношении локализации СЭО по отношению к слоям стенки органа между данными предоперационного ЭУСр и интраоперационной ситуацией, и операционная тактика совпала с предоперационным планированием. Типичная картина СЭО представлена на рис. 1–4. Удаление СЭО, исходящих из мышечного слоя пищевода, сопровождалось пересечением граничащих с опухолями мышечных волокон с частичным или полным рассечением мышечного слоя пищевода вплоть до полнослойного дефекта стенки органа, что определяет выбор метода операции в пользу туннельной диссекции, при этом мукотомная рана оперативного доступа в обязательном порядке подлежит клипированию. После удаления более поверхностно расположенных СЭО пищевода методами резекции слизистой оболочки и диссекции в подслизистом слое при отсутствии повреждений мышечного слоя пищевода, как правило, закрытие дефекта слизистой оболочки пищевода не требуется, но может быть выполнено в индивидуальных ситуациях.

Гистологически у одного пациента диагностирована зернистоклеточная миобластома, локализующаяся в пределах мышечной пластинки слизистой оболочки, подтверждено ее удаление в пределах здоровых тканей. В остальных случаях эндоскопически удаленные СЭО оказались лейомиомами.

Обсуждение

Преимущественно доброкачественный генез СЭО пищевода, небольшой размер и отсутствие дисфагии у большинства пациентов со случайно выявленными опухолями согласно современным

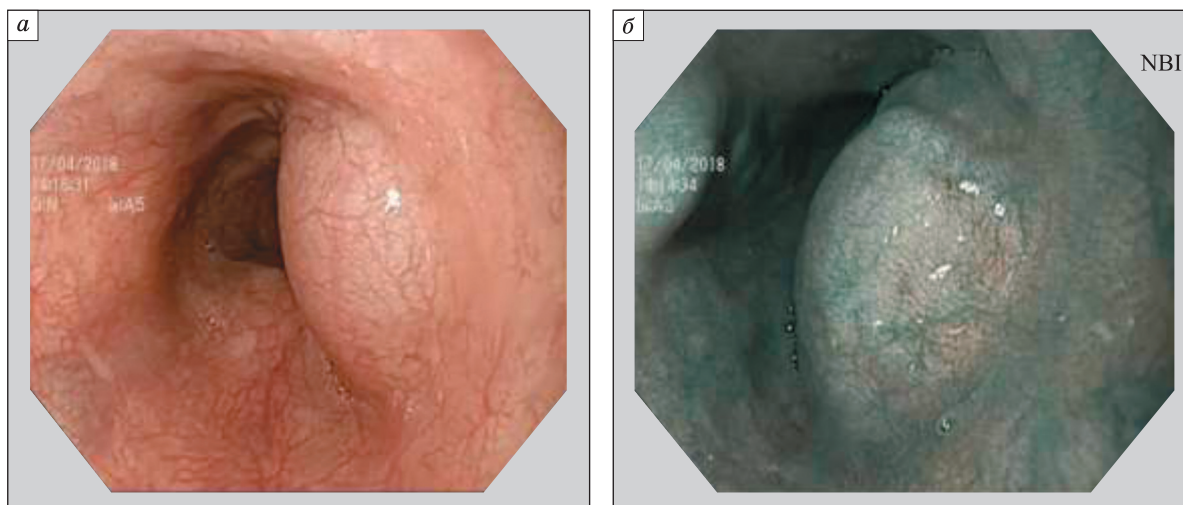


Рис. 1. Эндоскопическая картина СЭО пищевода при осмотре в белом свете (а) и в узком спектре света (б)
Fig. 1. Endoscopic view of esophagus subepithelial tumor, white light image (a) and narrow light spectrum (б)

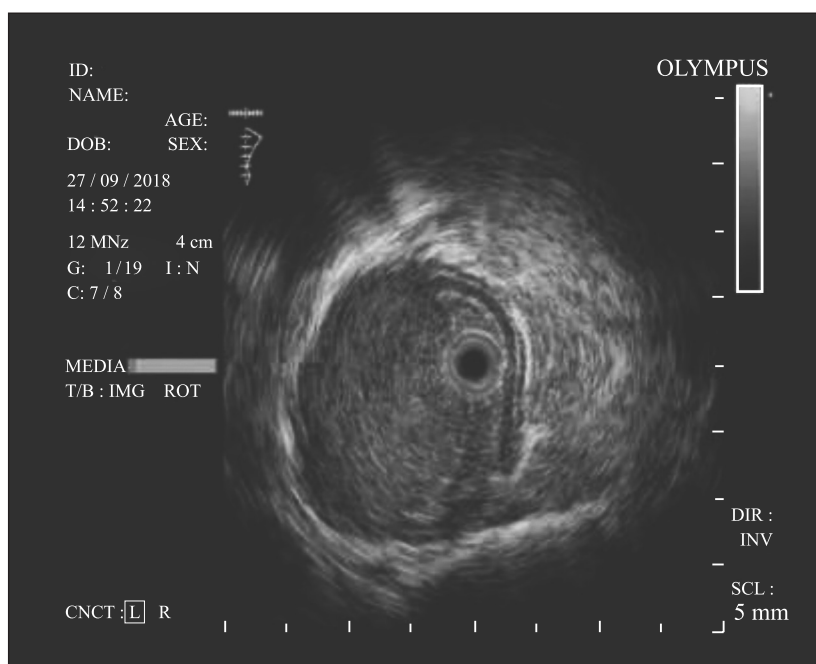


Рис. 2. Эхоэндоскопическая картина СЭО пищевода, исходящей из мышечного слоя
Fig. 2. Echoendoscopic view of esophagus subepithelial tumor, originating from muscle layer

представлениям позволяют наблюдать за динамикой роста опухолей на протяжении длительного периода при отсутствии существенных изменений [1, 4]. Однако, на наш взгляд, существуют и аргументы в пользу ранних эндоскопических вмешательств при СЭО пищевода. Не все пациенты в силу различных обстоятельств (территориальная удаленность от медицинских учреждений, финансовые причины, личная недисциплинированность) могут следовать рекомендациям по

длительному наблюдению за выявленными СЭО пищевода. Кроме того, результаты исследований, проводимые разными специалистами, нередко могут различаться в оценке размеров СЭО, что затрудняет трактовку динамики их роста. Немаловажно и то, что при малых размерах образований пищевода их удаление возможно малоинвазивными методами пероральной оперативной эндоскопии, тогда как при продолженном росте и несвоевременно оцененной динамике характери-

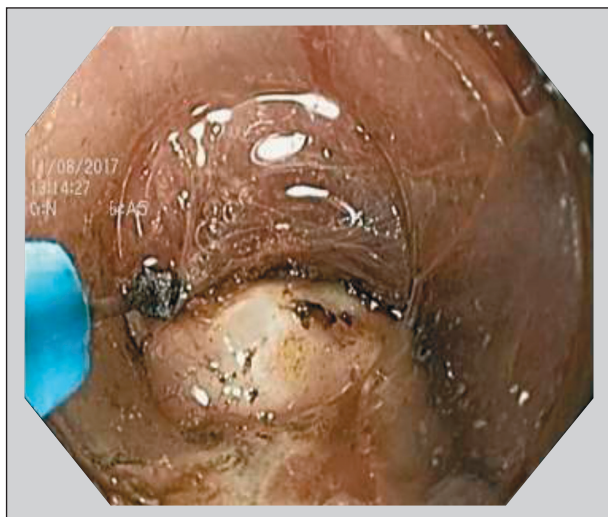


Рис. 3. Интраоперационная эндоскопическая картина, выполняется туннельная диссекция СЭО пищевода

Fig. 3. Intraoperative endoscopic view, during submucosal tunnel dissection of esophagus subepithelial tumor

стик опухоли возможность эффективного эндоскопического удаления СЭО может быть упущена [5]. Но в сочетании с этими аргументами в нашем наблюдении основным фактором, определяющим подход раннего эндоскопического удаления СЭО пищевода, выступает психологическая настроенность пациентов на скорейшее удаление опухоли и нежелание длительного наблюдения за ней, несмотря на низкую вероятность злокачественного роста.

Несмотря на небольшой объем нашего клинического опыта, считаем немаловажным отметить, что эндоскопические методы диагностики являются эффективным инструментом уточнения топографических характеристик СЭО пищевода, важных для предоперационного планирования и интраоперационной навигации [1, 4]. В целом проведение ЭУСр и владение современными методиками пероральной оперативной эндоскопии обуславливают дифференцированный подход к удалению СЭО, малая травматичность, эффективность и безопасность которых допускают раннее эндоскопическое удаление СЭО небольших размеров.

Заключение

Применение спектра эндоскопических исследований позволяет эффективно выявлять, верифицировать, характеризовать СЭО пищевода, что позволяет выбрать адекватный и безопасный способ их удаления. Прослеживаемая логическая цепочка диагностических и оперативных эндо-

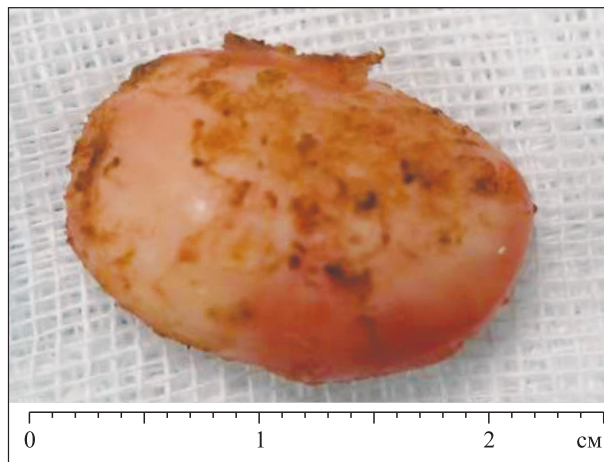


Рис. 4. Лейомиома пищевода, операционный макропрепарат

Fig. 4. Esophageal leiomyoma, operative specimen

скопических методов, осуществляемых с помощью гибких эндоскопов (ФЭГДС – уточняющая эзофагоскопия с высоким разрешением и осмотр в узком спектре света, ЭУСр – оперативная эндоскопия с дифференцируемым подходом в соответствии с характеристиками опухолей) позволяет говорить о широких возможностях современной гибкой эндоскопии при субэпителиальных опухолях пищевода.

Список литературы/References

1. Aoki T., Nakamura T., Oshikiri T., Hasegawa H., Yamamoto M., Matsuda Y., Kanaji S., Yamashita K., Matsuda T., Sumi Y., Suzuki S., Kakeji Y. Strategy for esophageal non-epithelial tumors based on a retrospective analysis of a single facility. *Esophagus*. 2018; 15 (4): 286–293. doi: 10.1007/s10388-018-0628-6
2. Codipilly D.C., Fang H., Alexander J.A., Katzka D.A., Ravi K. Subepithelial esophageal tumors: a single-center review of resected and surveilled lesions. *Gastrointest. Endosc.* 2018; 87 (2): 370–377. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.043
3. Du C., Chai N.L., Ling-Hu E.Q., Li Z.J., Li L.S., Zou J.L., Jiang L., Lu Z.S., Meng J.Y., Tang P. Submucosal tunneling endoscopic resection: An effective and safe therapy for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (2): 245–257. doi: 10.3748/wjg.v25.i2.245
4. Ko W.J., Song G.W., Cho J.Y. Evaluation and endoscopic management of esophageal submucosal tumor. *Clinical Endoscopy*. 2016; 50: 250. doi: 10.5946/ce.2016.109

5. Li Z., Gao Y., Chai N., Xiong Y., Ma L., Zhang W., Du C., Linghu E. Effect of submucosal tunneling endoscopic resection for submucosal tumors at esophago-gastric junction and risk factors for failure of en bloc resection. *Surg. Endosc.* 2018; 32 (3): 1326–1335. doi: 10.1007/s00464-017-5810-8

6. Pence K., Correa A.M., Chan E., Khaitan P., Hofstetter W., Kim M.P. Management of esophageal gastrointestinal stromal tumor: review of one hundred

seven patients. *Dis. Esophagus.* 2017; 30 (12): 1–5. doi: 10.1093/dote/dox064

7. Wang Z., Zheng Z., Wang T., Wang X., Cao Y., Wang Y., Wang B. Submucosal tunneling endoscopic resection of large submucosal tumors originating from the muscularis propria layer in the esophagus and gastric cardia. *Z. Gastroenterol.* 2019; 57 (8): 952–959. doi: 10.1055/a-0905-3173

Сведения об авторах:

Ирина Евгеньевна Судовых, к.м.н., ORCID:0000-0002-4631-0384, e-mail: isudovykh@gmail.com

Евгений Александрович Дробязгин, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3690-1316, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Юрий Владимирович Чикинев, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6795-6678, e-mail: chilinev@inbox.ru

Information about the authors:

Irina E. Sudovykh, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4631-0384, e-mail: isudovykh@gmail.com

Evgeni A. Drobyazgin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3690-1316, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Yuri V. Chikinev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6795-6678, e-mail: chikinev@mail.ru

Поступила в редакцию 23.09.2019

После доработки 03.12. 2019

Принята к публикации 20.01.2020

Received 23.09.2019

Revision received 03.12. 2019

Accepted 20.01.2020

Содержание половых гормонов у жительниц Ямало-Ненецкого автономного округа с различным статусом фертильности

А.Э. Елфимова

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лавёрова УрО РАН
163000, г. Архангельск, наб. Северной Двины, 23

Резюме

Суровые климатические условия неблагоприятно влияют на репродуктивную функцию человека. Есть сведения о более раннем старении эндокринной системы у жителей северных территорий, однако данных о содержании андрогенов и эстрогенов у северянок в постменопаузе недостаточно. Это определило цель работы – изучить особенности содержания половых гормонов у фертильных и постменопаузальных жительниц Арктической зоны РФ. **Материал и методы.** В период увеличения продолжительности светового дня обследовано 60 жительниц Ямало-Ненецкого АО, находящихся в репродуктивном ($n = 33$) и постменопаузальном периоде ($n = 27$). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли содержание лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, прогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, дигидротестостерона, андростендиона, общих и свободных фракций тестостерона, эстрадиола, эстрогена, секс-стероидсвязывающего глобулина с использованием наборов фирм ООО «Хема-Медика» (Россия), «Алкорбио» (Россия), DRG (Германия). **Результаты.** Отмечены высокие медианные значения концентрации прогестерона (2,41 нмоль/л) и дигидротестостерона (191,02 пг/мл) в постменопаузе, а также секс-стероидсвязывающего глобулина как у фертильных (170,66 нмоль/л), так и у постменопаузальных (154,84 нмоль/л) женщин. При этом уровень свободного тестостерона несколько снижен, особенно у женщин в постменопаузе (0,50 пг/мл). **Заключение.** Выявленные особенности гормонального профиля женщин, проживающих в условиях высоких широт, могут являться неблагоприятным фактором, способствующим развитию различных метаболических нарушений.

Ключевые слова: половые гормоны, андростендион, дигидротестостерон, эстроген, секс-стероидсвязывающий глобулин, женщины, репродуктивный возраст, постменопауза, Север.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Автор выражает благодарность сотрудникам ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики» (г. Надым) в лице д.м.н. А.А. Лобанова, к.м.н. А.И. Попова, к.м.н. С.В. Андропова, Р.А. Кочкина за оказанную помощь в сборе биологического материала на территории Ямало-Ненецкого АО и сотрудникам лаборатории эндокринологии имени проф. А.В. Ткачева. Работа выполнена в соответствии с планом фундаментальных научно-исследовательских работ ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лавёрова РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А19-119120990060-0).

Автор для переписки: Елфимова А.Э., e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Для цитирования: Елфимова А.Э. Содержание половых гормонов у жительниц Ямало-Ненецкого автономного округа с различным статусом фертильности. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (3): 75–80. doi: 10.15372/SSMJ20200311

Sex hormones in female residents of Yamal-Nenets autonomous district depending on the fertility status

A.E. Elfimova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS
163000, Arkhangelsk, Severnoy Dviny embankment, 23

Abstract

Severe climatic conditions adversely affect the human reproductive function; there is evidence of earlier aging of the endocrine system in residents of the northern territories. However, there is insufficient data on the content of androgens and estrogens in postmenopausal women of the North. This determined the **aim** of the work - to study the characteristics of the content of sex hormones in fertile and postmenopausal women in the Arctic zone of the Russian Federation. **Material and methods.** In the period of increasing daylight hours, there were examined 60 residents of the Yamal-Nenets Autonomous District of the reproductive ($n = 33$) and postmenopausal ($n = 27$) periods. The serum luteinizing, follicle-stimulating hormones, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, dihydrotestosterone, androstenedione, total and free fractions of testosterone, estrogen, estrone, sex-hormone-binding globulin were determined by immunoassay analysis using sets of «Khema-Medica» (Russia), Alkor-Bio (Russia), DRG (Germany). The research results were statistically processed using application software package STATISTIC 10.0. **Results.** There were shown high median values of progesterone (2.41 nmol/L) and dihydrotestosterone (191.02 pg/ml) in postmenopausal women, as well as increased concentrations of sex-hormone-binding globulin in both fertile (170.66 nmol/L) and postmenopausal (154.84 nmol/L) women. At the same time, free testosterone levels are slightly reduced, especially in postmenopausal women (0.50 pg/ml). **Conclusion.** The revealed features of the hormonal profile of women living in high latitudes may be an unfavorable factor for the development of various metabolic disorders.

Key words: sex hormones, androstenedione, dihydrotestosterone, estrone, sex hormone-binding globulin, women, reproductive age, postmenopause, North.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The author is grateful to the staff of the State Scientific Institution of Yamalo-Nenets Autonomous District «Scientific center of Arctic research» (Nadym) in the person of A. A. Lobanov, Candidate of Medical Sciences A. I. Popov, candidate of medical sciences S. V. Andronov, R. A. Kochkin for the assistance in collecting biological material in the territory of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug and to the staff of the endocrinology laboratory named after prof. A. V. Tkachev. The reported study was funded by the FCIARctic according to the research project: «Elucidation of the modulating effect of the catecholamine levels on the hormonal profile in humans and aquatic organisms of the European North» (AAAA-A19-119120990060-0).

Correspondence author: Elfimova A.E., e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Citation: Elfimova A.E. Sex hormones in female residents of Yamal-Nenets autonomous district depending on the fertility status. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 75–80. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200311

Введение

Одной из актуальных проблем в возрастной физиологии остается изучение механизмов компенсаторно-приспособительных реакций в период «выключения» эндокринной функции гонад из общей системы нейроэндокринной регуляции в женском организме. С наступлением менопаузы физиологически меняется уровень половых гормонов. Известно, что состояние эндокринной системы на Севере отличается значительной степенью нестабильности за счет воздействия на организм неблагоприятных факторов высоких широт. У жителей северных территорий показано напряжение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а также более раннее старение эндокринной системы [1, 2]. Как правило, при оценке эндокринного обеспечения репродуктивной функции у жительниц Севера исследовались общепринятые показатели: содержание фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, тестостерона, пролактина и прогестерона. Однако известно, что главным эстрогеном пост-

менопаузального периода является эстрон, который образуется из андростендиона, секретирующегося большей частью в строме яичников и коре надпочечников. Неоднозначные данные представлены в научных исследованиях и об изменении уровня андрогенов в период физиологической перименопаузы, а также возрастает интерес к изучению дефицита тестостерона как в репродуктивном, так и в постменопаузальном периоде [3, 4]. В связи с этим представляет интерес изучить особенности содержания половых гормонов у жительниц Арктической зоны РФ в репродуктивном и в постменопаузальном периодах.

Материал и методы

Обследовано 60 женщин, родившихся и постоянно проживающих на территории Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) (г. Надым Надымского района (65°32' с.ш.), с. Се-Яха Ямальского района (70°10' с.ш.), пос. Тазовский Тазовского района (67°27' с.ш.)) в возрасте от 23 до 75 лет: 33 женщины репродуктивного возрас-

та и 27 женщин в постменопаузе. Обследования проводились в период увеличения продолжительности светового дня с добровольного согласия участников и в соответствии с документом «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями 2013 г.). Все испытуемые на момент обследования не имели эндокринной патологии и гинекологических заболеваний. В исследование не включались лица, принимающие гормональные контрацептивы, а также беременные и кормящие женщины.

Забор крови проводили натощак в утренние часы из локтевой вены. Кровь центрифугировали в течение 15–20 мин при 1500 об/мин. Собранную сыворотку расфасовывали и хранили в замороженном состоянии до момента проведения анализа. Методом иммуноферментного анализа на планшетном автоанализаторе ELISYS Uno (HumanGmbH, Германия) в сыворотке крови определяли содержание лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), прогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), дигидротестостерона (ДГТ), андростендиона, общих и свободных фракций тестостерона, эстрадиола, эстрогена, секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ) с использованием наборов фирм ООО «Хема-Медика» (Россия), «Алкорбио» (Россия), DRG (Германия). За норму принимались предлагаемые нормативы для коммерческих тест-наборов.

Нормальность распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с выявленной частичной асимметрией рядов распределения использовали методы непараметрической статистики. Проведена оценка медиан (Me), процентильных интервалов изучаемых показателей в группах обследуемых (10 %; 90 %), сравнение групп с использованием U-критерия Манна – Уитни, исследование взаимосвязей признаков с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Пороговое значение уровня значимости принято равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных показал (таблица), что у женщин в постменопаузе по сравнению с фертильными происходит закономерное повышение содержания ЛГ и ФСГ (соответственно в 3 и 5,6 раза). При этом значительно снижается концентрация практически всех стероидных гормонов. Так, уровень прогестерона становится меньше в 2,7 раза, тестостерона – в 1,3 раза, свободного тестостерона – в

1,5 раза, ДГЭА-С – в 1,6 раза, андростендиона – в 1,2 раза, эстрадиола – в 2 раза. Также отмечена тенденция к снижению содержания эстрогена. Такие результаты в целом соответствуют возрастным изменениям секреции половых гормонов в рамках концепции здорового старения [5]. Однако нами отмечено увеличение концентрации СССРГ у обследованных женщин в обоих физиологических периодах, а также высокий уровень прогестерона и ДГТ в постменопаузе, медианные значения которых превышают верхние референтные границы для данного периода.

Известно, что с возрастом уменьшается плотность андрогеновых рецепторов в тканях-мишенях на фоне одновременного увеличения содержания СССРГ, что приводит к уменьшению фракции свободного (биодоступного) тестостерона и развитию дефицита тестостерона в период постменопаузы. Отмечено, что дефицит андрогенов у женщин характеризуется плохим самочувствием, депрессией, снижением мышечной массы и длительной беспричинной усталостью, часто сопряжен с уменьшением содержания общего и свободного тестостерона при нормальном уровне эстрогенов [4]. Кроме того, показано, что женщины с низкой концентрацией андрогенов имели более высокую сердечно-сосудистую заболеваемость [6].

На наш взгляд, уровень свободного тестостерона у жительниц ЯНАО, особенно в постменопаузальном периоде, несколько снижен, что в сочетании с высоким содержанием СССРГ и ДГТ неблагоприятно для женского здоровья. ДГТ образуется непосредственно из тестостерона в органах-мишенях и является его более активным периферическим метаболитом. Есть сведения, что увеличение концентрации ДГТ в крови у женщин в постменопаузе способствует возрастанию содержания в крови глюкозы и гликолизированного гемоглобина, особенно у больных сахарным диабетом 2 типа [7]; также показано, что клинически значимо высокий уровень ДГТ сопровождается гиперинсулинемией без изменения числа, размеров и площади β -клеток поджелудочной железы у взрослых женщин [8].

Выявленное нами уменьшение концентрации тестостерона у женщин ЯНАО согласуется с данными Л.М. Полякова с соавт., которые изучали эндокринные показатели у представительниц коренного и пришлого населения, проживающих в районных поселках Ямало-Ненецкого автономного округа [9].

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о многообразии действия прогестерона и его аналогов на клетки головного мозга. Известно о положитель-

Таблица. Содержание половых гормонов у женщин Ямало-Ненецкого автономного округа с различным статусом фертильности

Table. The content of sex hormones in women of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug with different fertility status

Содержание гормона	Норма	Фертильные женщины, n = 33	Женщины в постменопаузе, n = 27	p
Возраст, лет		37 (28; 47)	58 (50; 68)	< 0,001
ЛГ, МЕ/л	ф.ф. 2–9,5; л.ф. 0,5–17; ПМ 5–57	7,13 (3,15;25,07)	21,09 (12,36; 31,08)	< 0,001
ФСГ, МЕ/л	ф.ф. 3м12; л.ф. 2м12; ПМ 10–150	8,18 (3,45; 44,57)	45,83 (40,31; 78,93)	< 0,001
Прогестерон, нмоль/л	ф.ф. 0,6–4,6; л.ф. 7,5–80; ПМ < 2,3	6,41 (2,93; 53,23)	2,41 (0,00; 6,63)	< 0,001
ДГЭА-С, мкмоль/л	19–39 лет 2,16–10,53; ПМ 0,27–6,75	3,76 (2,24; 6,82)	2,33 (1,30; 6,04)	0,001
Дигидротестостерон, пг/мл	РП 24–368; ПМ 10–181	243,92 (97,5; 405,17)	191,02 (95,71; 345,50)	0,126
Андростендион, нмоль/л	18–53 лет 2,62–13,58; 54–82 лет 1,22–8,69	7,96 (5,48; 13,52)	6,61 (3,43; 9,92)	0,048
Тестостерон, нмоль/л	0,5–4,3	2,02 (1,26; 3,42)	1,54 (0,42; 3,17)	0,012
Тестостерон свободный, пг/мл	19–55 лет 0–2,85; > 55 лет 0–1,56	0,75 (0,33; 0,99)	0,50 (0,14; 0,79)	0,048
СССГ, нмоль/л	15–120	170,66 (102,45; 388,79)	154,84 (42,64; 230,27)	0,354
Эстрадиол, нмоль/л	ф.ф. 0,1–0,64; с.ц. 0,19–1,7; л.ф. 0,14–0,63; ПМ 0,07–0,23	0,40 (0,20; 0,80)	0,20 (0,10; 0,32)	< 0,001
Эстрон, пмоль/л	119,93–571,39	381,49 (240,76; 699,3)	288,55 (113,51; 680,09)	0,063

Примечание. ф.ф. – фолликулиновая фаза; с.ц. – середина цикла; л.ф. – лютеиновая фаза; РП – репродуктивный период; ПМ – постменопауза.

ном влиянии прогестерона на когнитивные функции, анксиолитическом и седативном эффекте на ЦНС, кроме того, он обеспечивает защиту эндометрия [10, 11]. В литературе чаще встречаются работы о негативном влиянии дефицита прогестерона на женское здоровье. Тем не менее в исследовании A. Matsuoka et al. [12] показано, что уровень прогестерона в сыворотке крови был значительно повышен у женщин в постменопаузе с опухолями слизистой оболочки яичников. Авторы заключают, что у этих женщин содержание прогестерона в сыворотке может представлять собой биомаркер для предоперационного прогнозирования гистологии опухоли, что может помочь при планировании лечения. Возможно, отмеченное нами повышение концентрации про-

гестерона у женщин в постменопаузе также является фактором риска.

Корреляционные модели показывают (рисунок), что у женщин фертильного возраста системообразующим фактором с наибольшим количеством связей является содержание ДГТ, кроме того, уровни гипофизарных гормонов отрицательно коррелируют с концентрацией прогестерона и ДГТ. У женщин постменопаузального периода ведущая роль в корреляционных связях переходит к андростендиону – основному андрогену женщин в постменопаузе. Исчезают связи гипофизарных гормонов с периферическими, возрастает роль прогестерона, содержание которого положительно коррелирует с уровнем ДГЭА-С, ДГТ, андростендиона и свободного тестостерона.

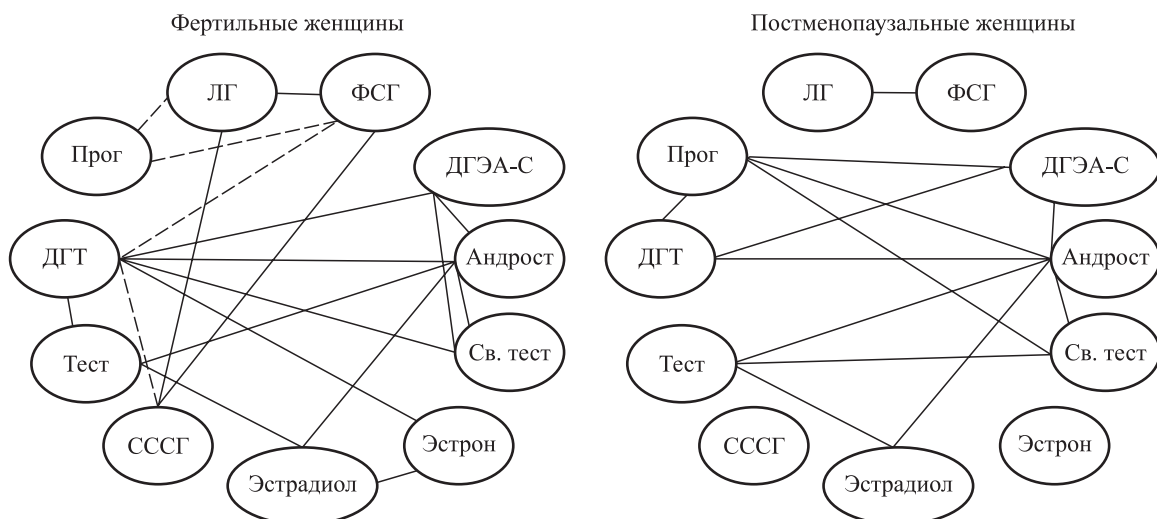


Рис. Корреляционные взаимосвязи между содержанием гормонов у фертильных и постменопаузальных женщин Ямало-Ненецкого АО ($r = 0,3-0,8$; $p < 0,05$). Прог – прогестерон, Тест – тестостерон, Св. тест – свободный тестостерон, Андрост – андростендион; прямая линия – прямая связь, пунктирная линия – обратная связь

Fig. Correlation relationships between hormone levels in fertile and postmenopausal women of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug ($r = 0.3-0.8$; $p < 0.05$)

Заключение

Таким образом, особенностями содержания половых гормонов у обследованных жительниц ЯНАО явились высокий уровень прогестерона и дигидротестостерона в постменопаузе, а также секс-стероидсвязывающего глобулина в обоих физиологических периодах, что на фоне снижения содержания свободного тестостерона может являться неблагоприятным фактором, способствующим развитию различных метаболических нарушений.

Список литературы / References

1. Губкина З.Д. Физическое, половое развитие и функции эндокринной системы у жительниц заполярных районов Архангельской области. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Архангельск, 2007.
2. Gubkina Z.D. Physical, sexual development and functions of the endocrine system in women of the Polar territories of the Arkhangelsk region. Abstract of thesis. ... doct. med. sci. Arkhangelsk, 2007. [In Russian].
3. Суханов С.Г. Влияние факторов Крайнего Севера на женскую репродуктивную функцию. *Журн. мед.-биол. исследования*. 2013; (4): 70–76.
4. Sukhanov S.G. Influence of circumpolar factors on the female reproductive system. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2013; (4): 70–76. [In Russian]
5. Ярман С.А. Современные представления о гормональных изменениях в организме женщины при физиологическом течении перименопаузального периода. *Журн. акушерства и жен. болезней*. 2008; 57 (1): 116–123.

при физиологическом течении перименопаузального периода. *Журн. акушерства и жен. болезней*. 2008; 57 (1): 116–123.

Yarman S.A. Contemporary Concepts about Hormonal Changes in the Organism of Woman with the Physiological and Pathologic Course of the Perimenopausal Period. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2008; 57 (1): 116–123. [In Russian].

4. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Роль тестостерона в женском организме. *Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. Доктор.Ру*. 2015; (14): 59–64.

Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2015; (14): 59–64. [In Russian].

5. Fiacco S., Walther A., Ehlert U. Steroid secretion in healthy aging. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 105: 64–78. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.035

6. Khatibi A., Agardh C.-D., Shakir Y.A., Nerbrand C., Nyberg P., Lidfeldt J., Samsioe G. Could androgen protect middle aged women from cardiovascular events. A population-based study of Swedish women. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Climacteric*. 2007; 10 (5): 386–392. doi: 10.1080/13697130701377265

7. Бутова Т.С., Журавлева Л.В. Изменения показателей углеводного обмена под влиянием дигидротестостерона у женщин с артериальной гипертензией и сахарным диабетом в постменопаузе. *Евраз. кардиол. журн*. 2016; (3): 82.

Butova T.S., Zhuravleva L.V. Changes in carbohydrate metabolism under the influence of dihydrotestosterone in women with arterial hypertension and diabetes in postmenopausal women. *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Heart Journal*. 2016; (3): 82. [In Russian].

8. Mishra J.S., More A.S., Kumar S. Elevated androgen levels induce hyperinsulinemia through increase in Ins1 transcription in pancreatic beta cells in female rats. *Biol. Reprod.* 2018; 98 (4): 520–531. doi: 10.1093/biolre/iy017

9. Поляков Л.М., Розуменко А.А., Русских Г.С., Биушкина Н.Г., Потеряева О.Н., Гольцова Т.В., Чуркина Т.В., Осипова Л.П. Эндокринный статус у женщин – представительниц коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа. *Сиб. науч. мед. журн.* 2016; 36 (3): 109–113.

Polyakov L.M., Rozumenko A.A., Russkikh G.S., Biushkina N.G., Poteryaeva O.N., Goltzova T.V., Churkina T.V., Osipova L.P. Endocrine status of wo-

men – representatives of indigenous and alien population of Yamal-Nenets autonomous okrug. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2016; 36 (3): 109–113. [In Russian].

10. Иловайская И.А., Михайлова Д.С., Зекцер В.Ю. Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы. *Доктор.Ру*. 2016; (7): 73–77.

Ilovayskaya I.A., Mikhaylova D.S., Zektser V.Yu. Effects of Progesterone and its Analogs on the Functional Status of the Central Nervous System. *Doktor. Ru = Doctor.Ru*. 2016; (7): 73–77. [In Russian].

11. Regidor P.A. Progesterone in peri- and postmenopause: A review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014; 74 (11): 995–1002. doi: 10.1055/s-0034-1383297

12. Matsuoka A., Tate S., Nishikimi K., Ishikawa H., Shozu M. Elevated serum progesterone levels in postmenopausal women with mucinous ovarian tumors. *Menopause*. 2016; 23 (5): 544–549. doi: 10.1097/GME.0000000000000587

Сведения об авторе:

Александра Эдуардовна Елфимова, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2519-1600,
e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Information about the author:

Alexandra E. Elfimova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2519-1600,
e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Поступила в редакцию 04.12.19
После доработки 12.03.2020
Принята к публикации 27.04.2020

Received 04.12.19
Revision received 12.03.2020
Accepted 27.04.2020

Определение осмотической резистентности эритроцитов методом проточной цитометрии у пациентов с наследственным сфероцитозом

Е.Ф. Мицура¹, Ж.Н. Пугачева¹, Л.И. Волкова²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека
Республика Беларусь, 246040, г. Гомель, ул. Ильича, 290

² Белорусская медицинская академия последипломного образования
Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. Петруся Бровки, 3, корп. 3

Резюме

Для диагностики наследственного сфероцитоза используется тест осмотической резистентности, оценивающий выраженность гемолиза в серии гипотонических растворов хлорида натрия, который требует больших временных и трудовых затрат и обладает невысокой чувствительностью и специфичностью. Предложены новые методики оценки осмотической резистентности при помощи проточной цитометрии, но они недостаточно стандартизованы. Цель исследования – разработка и апробация метода определения осмотической резистентности эритроцитов с помощью проточной цитометрии у пациентов с наследственным сфероцитозом. **Материал и методы.** Проводилось обследование 33 пациентов с наследственным сфероцитозом и 30 детей контрольной группы. Метод включал исследование препаратов крови в фосфатно-солевом буфере и их серийных разведений в дистиллированной воде при помощи проточной цитометрии – как в свежей крови, так и после 24-часовой инкубации. Оценивалась доля сохранных (не гемолизированных) эритроцитов. В качестве референтных интервалов использованы 5-й и 95-й процентиля показателей контрольной группы. **Результаты и их обсуждение.** Среди лиц с наследственным сфероцитозом до инкубации патологические изменения хотя бы в двух разведениях были выявлены у 81,8 % пациентов, после инкубации патологические изменения обнаружены еще у 4 из 6 пациентов. Диагностическая чувствительность теста 93,9 %, диагностическая специфичность 83,3 %, прогностическая ценность положительного результата (PPV) 86,1 %, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) 92,6 %. Таким образом, предложенный метод с установлением референтных значений позволяет быстро и объективно оценить осмотическую резистентность эритроцитов и может применяться для дифференциальной диагностики при наследственном сфероцитозе.

Ключевые слова: наследственный сфероцитоз, осмотическая резистентность, проточная цитометрия.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Мицура Е.Ф., e-mail: gonco-gomel@mail.ru

Для цитирования: Мицура Е.Ф., Пугачева Ж.Н., Волкова Л.И. Определение осмотической резистентности эритроцитов методом проточной цитометрии у пациентов с наследственным сфероцитозом. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (3): 81–87. doi: 10.15372/SSMJ20200312

Determination of osmotic resistance of erythrocytes using flow cytometry in patients with hereditary spherocytosis

E.F. Mitsura¹, Zh.N. Pugacheva¹, L.I. Volkova²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology
Belarus, 246040, Gomel, Il'icha str., 290

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Belarus, 220013, Minsk, Petrusya Brovki str., 3, bldg. 3

Abstract

To diagnose hereditary spherocytosis (HS), an osmotic resistance test is used to assess the severity of hemolysis in a series of hypotonic sodium chloride solutions, which demands intensive and time consuming workload and has low sensitivity and specificity. New methods for evaluating osmotic resistance based on flow cytometry were proposed, but they are not sufficiently standardized. **Objective:** development and testing of the method for determining the osmotic resistance of red blood cells (RBCs) using flow cytometry in patients with HS. **Material and methods.** In 2017-2019, 33 patients with HS and 30 children in the control group were examined. The method included the study of blood preparations in phosphate-buffered saline (PBS) and their serial dilutions in distilled water using flow cytometry, both in fresh blood and after 24-hour incubation. The proportion of preserved (not hemolyzed) RBCs was evaluated. As reference intervals, 5 and 95 percentiles of the control group indicators were used. **Results and discussion.** Among people with HS, before incubation, pathological changes in at least two dilutions were detected in 81.8 % of patients; after incubation, pathological changes were detected additionally in 4 out of 6 patients. Diagnostic sensitivity of the test is 93.9 %, specificity 83.3 %, positive and negative predictive values 86.1 and 92.6 %, respectively. It was found that the method with proposed reference intervals allows evaluating the osmotic resistance of erythrocytes fast and objectively, and can be used for differential diagnosis in hereditary spherocytosis.

Key words: hereditary spherocytosis, osmotic resistance, flow cytometry.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Correspondence author: Mitsura E.F., e-mail: ronco-gomel@mail.ru

Citation: Mitsura E.F., Pugacheva Zh.N., Volkova L.I. Determination of osmotic resistance of erythrocytes using flow cytometry in patients with hereditary spherocytosis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 81–87 [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200312

Введение

В большинстве европейских стран у детей в качестве причин гемолитических анемий лидируют мембранопатии, прежде всего, наследственный сфероцитоз (НС). Это заболевание встречается во всем мире, но чаще – у жителей Северной Европы [1, 2]. Распространенность НС составляет примерно один случай на 5000 населения, хотя считается, что если учитывать более легкие формы болезни, частота в популяции может достигать одного случая на 2000 населения. Клинически НС проявляется как у детей, так и у взрослых, причем легкие формы часто диагностируются во взрослом возрасте [3, 4].

При НС в результате изменения состава белков мембраны эритроцитов (спектрин, анкирин, белок полосы 3 и др.) эритроциты приобретают форму шара (сферы) и после нескольких пассажей через селезенку уменьшаются в объеме и разрушаются [2, 3]. Типичными проявлениями НС являются гемолитическая анемия, желтуха, ретикулоцитоз, образование камней в желчном пузыре, спленомегалия и наличие сфероцитов в мазке периферической крови, сниженная осмотическая стойкость эритроцитов, положительный семейный анамнез [4]. Тяжесть состояния определяется по уровням гемоглобина, билирубина, числу ретикулоцитов [2, 3]. Несмотря на то что НС в большинстве случаев протекает доброкачественно, вследствие интенсивного гемолиза с возрастом повышается риск избыточного накоп-

ления железа, что приводит к сахарному диабету, поражению печени, сердца, эндокринным аномалиям [5].

Традиционно для диагностики наследственных мембранопатий используется тест осмотической резистентности, который оценивает способность эритроцитов к разрушению (гемолизу) в серии гипотонических растворов хлорида натрия. Сфероциты менее устойчивы к лизису и разрушаются быстрее по мере уменьшения тоничности раствора [2]. Классический тест требует больших временных и трудовых затрат и обладает невысокой чувствительностью и специфичностью. Он не всегда выявляет атипичные и легкие случаи НС [6]. Нормальные показатели осмотической резистентности, установленные с его помощью, встречаются в 10–20 % случаев НС [7]. У новорожденных из-за большого количества фетального гемоглобина тест может также быть ложноотрицательным, то же самое возможно при железодефиците, обструктивной желтухе и в фазу восстановления после апластического криза. В идеале необходимо использовать свежую кровь и инкубировать образец при 37 °С в течение 24 ч, так как в некоторых случаях положительный результат теста может быть получен только после инкубации [7].

Определение осмотической резистентности эритроцитов также возможно с помощью проточной цитометрии. Недавно D.I. Won и J.S. Suh [8] и позднее P. Warang et al. [9] сообщили о чувствительном и специфическом методе проточной

цитометрии для обнаружения наследственного сфероцитоза, который основан на гемолизе после воздействия деионизированной воды. Тест осмотической резистентности, продемонстрированный в этих сообщениях, прост и не требует химических реагентов. При способе, предложенном А. Yamamoto et al. [10], используются растворы фосфатно-солевого буфера разной концентрации, причем применяется не деионизированная, а дистиллированная вода. Использование проточной цитометрии для определения осмотической резистентности эритроцитов при НС весьма перспективно, так как этот метод позволяет более точно оценить степень гемолиза, уменьшить время анализа, не требует дополнительных затрат.

Целью нашего исследования является разработка и апробация метода определения осмотической резистентности эритроцитов с помощью проточной цитометрии у пациентов с НС.

Материал и методы

Экспериментальное нерандомизированное контролируемое исследование выполнялось на базе Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (РПНЦ РМиЭЧ, Гомель) в 2017–2019 гг. Проведение настоящего исследования и форма информированного согласия одобрены комитетом по этике РПНЦ РМиЭЧ 27.04.2017, протокол № 4.

Критерии включения в исследование: стационарные и амбулаторные пациенты с верифицированным ранее НС, находящиеся на диспансерном учете гематолога, в возрасте от 1 года и старше, возможность получения информированного согласия пациента или законных представителей ребенка. Критерии исключения: наличие на момент включения в исследование острых инфекционных заболеваний, других заболеваний воспалительного и опухолевого генеза, ВИЧ-инфекция, прием лекарственных препаратов. Критериям включения соответствовало 35 пациентов с НС, из которых двое детей были исключены из исследования: один ребенок 5 лет переносил острую респираторную вирусную инфекцию, законные представители другого ребенка не подписали форму информированного согласия.

После получения информированного согласия пациента или законных представителей ребенка были взяты образцы крови 33 больных НС и 30 детей контрольной группы. Среди 33 пациентов с НС было 29 детей и 4 взрослых, наблюдавшихся с детского возраста, их возраст составлял от 1 года до 32 лет (медиана 8 лет). У двоих детей 16 лет ранее была выполнена спленэкто-

мия. В контрольную группу вошло 30 детей, не имеющих гематологической патологии, других острых и хронических заболеваний. Возраст лиц контрольной группы от 3 до 18 лет, медиана 9 лет. В обеих группах преобладали лица мужского пола (60 и 55 % соответственно).

Периферическую венозную кровь забирали в две вакуумные пробирки для крови, покрытые этилендиаминтетрауксусной кислотой, по 1,5 мл в каждую. Далее образцы крови выдерживали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего тщательно проверяли, чтобы исключить несоответствующие образцы со сгустками или явным гемолизом. Кровь в одной пробирке исследовали немедленно, в другой – после инкубации в термостате при 37 °С в течение 24 часов.

В пробирку для отмывки эритроцитов добавляли 2 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ), затем вносили 0,5 мл крови, после чего центрифугировали при 1000–1100 об./мин в течение 5 мин. Супернатант удаляли аспирацией, клеточный осадок ресуспендировали и вносили в каждую из 11 тест-пробирок с заданной концентрацией буфера по 2 мкл. Разведения буфера готовили путем добавления дистиллированной воды до получения концентраций конечного раствора 100 %, 80 %, 70 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 20 %. Каждую тест-пробирку со взвесью эритроцитов в растворах ФСБ с заданной концентрацией встряхивали на «вортексе» 2–3 секунды и инкубировали в течение 3 минут при комнатной температуре (18–25 °С), после чего для снижения агрегации эритроцитов еще раз встряхивали на «вортексе» 2–3 секунды.

Количество эритроцитов подсчитывали на проточном цитофлуориметре FACScan (Beckton-Dickinson, США). Анализировали около 10 000 клеток на dot-plot цитограмме бокового рассеивания (Side Scatter, SSC) по сравнению с прямым рассеиванием (Forward Scatter, FSC) в логарифмической шкале с использованием программного обеспечения FACScan и Cell Quest (Becton Dickinson). Оценивали сохранное число эритроцитов, подвергнутых воздействию гипотонического раствора. Результаты выражали в виде доли сохраненных клеток в процентах от общего числа зарегистрированных событий. Интактные эритроциты находятся в правом верхнем квадрате на dot-plot цитограмме SSC по сравнению с FSC (рисунок, а). Когда эритроциты достигают точки гемолиза, их содержимое выходит из клетки, что сопровождается уменьшением параметров SSC и FSC. В результате гемолизованные эритроциты перемещаются в левый нижний квадрат на dot-plot цитограмме, а неповрежденные остаются в верхнем правом квадрате (рисунок, б). После-

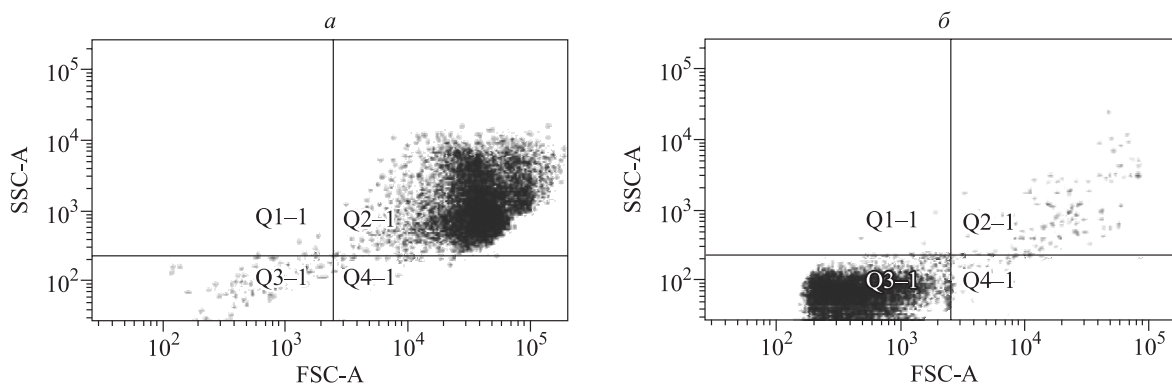


Рис. Dot-plot цитограммы бокового рассеивания (SSC) по сравнению с прямым рассеиванием (FSC) в 80%-м (а) и 30%-м (б) ФСБ у пациента с НС

Fig. Dot-plot cytograms of side scatter (SSC) versus forward scatter (FSC) in 80 % (a) and 30 % (b) phosphate-buffered saline in a patient with HS.

довательно анализировали данные каждой тест-пробирки.

Количественные показатели представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (Q_1 – Q_3), для сравнения данных в двух независимых группах применялся тест Манна – Уитни. Диагностическая чувствительность, специфичность метода, прогностическая ценность положительного результата (PPV), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) определены при помощи онлайн-калькулятора Medcalc (https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php). Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($p = 0,05$).

Результаты

У здоровых людей в свежей крови значительный гемолиз с лизисом 50 % и более эритроцитов начинается при концентрации ФСБ 40 %, а у лиц с НС – при концентрации 50–45 % (табл. 1). При этом статистически значимых различий в числе сохранных эритроцитов в крови в группах контроля и НС при начальной концентрации буфера (100 %) не выявлено ($p = 0,086$). После 24-часовой инкубации лизис 50 % эритроцитов и более начинается при концентрации ФСБ 45–40 %, а у пациентов с НС – при концентрации 60–55 %, имеются статистически значимые различия в

Таблица 1. Доля сохранных клеток в свежей крови и после инкубации в контрольной группе и у пациентов с НС, Me (Q_1 – Q_3)

Table 1. The percentage of intact red blood cells in fresh blood and after incubation in the control group and in patients with HS, Me (Q_1 – Q_3)

Концентрация раствора ФСБ, %	Доля сохранных клеток в свежей крови, %		Доля сохранных клеток в крови после 24 ч инкубации, %	
	Контроль	НС	Контроль	НС
100	99,4 (99,3–99,6)	99,2 (98,4–99,5)	99,1 (98,8–99,4)	97,9 (93,0–99,0)*
80	99,4 (98,9–99,5)	98,5 (97,7–99,2)*	98,8 (98,2–99,1)	92,8 (84,7–95,9)*
70	99,4 (98,2–99,5)	98,4 (97,2–99,1)*	98,4 (97,6–99,0)	82,9 (65,5–90,7)*
60	99,2 (97,5–99,4)	96,6 (92,4–98,2)*	97,2 (94,0–98,1)	51,1 (35,2–74,0)*
55	98,8 (97,1–99,3)	92,0 (79,5–97,0)*	91,2 (83,6–94,2)	35,8 (28,1–61,4)*
50	96,6 (93,8–98,3)	65,0 (32,0–90,0)*	81,6 (67,5–88,8)	27,8 (13,9–44,7)*
45	86,3 (75,1–92,7)	23,8 (9,9–33,1)*	56,5 (45,0–67,3)	20,0 (10,6–28,0)*
40	49,7 (42,0–65,2)	14,7 (7,5–27,2)*	32,1 (25,0–47,0)	17,8 (10,1–31,1)*
35	25,1 (16,5–42,0)	8,7 (4,3–18,0)*	18,8 (11,1–31,6)	10,4 (4,5–19,9)*
30	11,6 (5,0–21,9)	4,8 (2,6–8,0)*	14,2 (4,7–21,6)	7,3 (4,6–12,0)
20	8,1 (3,1–10,6)	3,0 (2,0–5,4)*	7,2 (4,3–9,9)	5,0 (3,0–8,7)

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2. Референтные интервалы доли сохранных клеток в свежей крови и после инкубации, доля пациентов с патологическими значениями при НС**Table 2.** Reference intervals of the percentage of intact cells in fresh blood and after incubation, and proportion of HS patients with pathological values

Концентрация раствора ФСБ, %	Свежая кровь		Кровь после инкубации	
	Контроль (5–95 %)	НС, %	Контроль (5–95 %)	НС, %
100	97,2–99,9	3,0	94,0–99,7	25
80	96,7–99,7	15,2	93,1–99,3	54,2
70	97,0–99,7	21,2	93,1–99,4	79,2
60	94,8–99,7	36,4	90,7–99,0	95,8
55	94,8–99,6	60,6	73,6–97,8	87,5
50	88,4–99,4	72,7	53,8–93,6	83,3
45	45,1–96,0	78,8	30,0–79,0	79,2
40	12,0–95,1	36,4	8,0–65,6	20,8
35	5,0–65,1	27,3	4,6–41,4	25
30	3,0–33,9	33,3	3,8–30,1	20,8
20	2,1–30,1	35,3	2,9–17,3	23,1

уровне гемолиза при всех концентрациях буфера, кроме 30 % ($p = 0,084$) и 20 % ($p = 0,43$), где гемолиз был значительным в обеих группах.

Для определения референтных интервалов нами использованы показатели здоровых лиц, находящиеся в интервале от 5 до 95 перцентилей, для наглядности приведены доли числа пациентов с НС, чьи значения находятся ниже 5 перцентилей здоровых лиц («патологические значения») (табл. 2). До инкубации патологические значения хотя бы в двух разведениях были выявлены у 27 из 33 пациентов с НС (81,8 %), четыре результата были признаны сомнительными (патологические изменения обнаружены лишь в одном разведении) и два анализа соответствовали нормальным значениям. После инкубации удалось выявить изменения в двух и более разведениях дополнительно у четырех пациентов. В результате у двух больных НС подтвердить диагноз с помощью метода проточной цитометрии не удалось: у одного доли сохранных клеток не отличались от нормальных ни до, ни после инкубации, у другого выявлено по одному патологическому значению до и/или после инкубации.

Патологические изменения обнаружены у 31 пациента с НС (93,9 %) и у 5 из 30 (16,7 %) лиц контрольной группы, у которых значения были ниже нижней границы референтного интервала более чем в одном разведении. Диагностическая чувствительность теста 93,9 % (95%-й доверительный интервал 79,8–99,3), специфичность 83,3 % (95%-й доверительный интервал 65,3–94,4), PPV 86,1 %, NPV 92,6 %.

Обсуждение

Классический метод определения осмотической резистентности с различными разведениями растворов натрия хлорида позволяет выявить около 80 % лиц с НС, а оценка выраженности гемолиза в большой степени субъективна [1].

Тест осмотической резистентности, описанный в сообщении Y.J. Shim et al., может быть использован в качестве первого метода для скрининга НС и отражает тяжесть течения заболевания. Чувствительность теста 91,3 %, специфичность – 87,5 % [11]. Особенностью его постановки является то, что анализ производится в одной и той же пробирке с добавлением деионизированной воды после каждого измерения. Метод применялся и польскими учеными, подтвердившими его применимость и рекомендовавшими увеличить продолжительность анализа [12]. Авторы из Индии, показавшие высокую эффективность данного теста (96 %), полагают, что он должен заменить традиционный тест осмотической резистентности (специфичность 68,9 %) как более быстрый, чувствительный, специфичный и недорогой [13].

Нами использована модификация метода A. Yamamoto et al. [10], не требующая деионизированной воды и не столь чувствительная к строгому следованию протоколу исследования во времени. Фосфатно-солевой буфер лучше сбалансирован по ионному составу по сравнению с растворами хлорида натрия. Оценка выраженности гемолиза объективна, а показатели чувствитель-

ности и специфичности значительно превосходят соответствующие показатели классического теста. Однако авторами не проводилась оценка гемолиза после 24-часовой инкубации и не предлагались референтные значения.

Нами использованы как часто применяемые разведения буфера, так и промежуточные, позволяющие точнее оценить выраженность и скорость гемолиза. Считаем, что в практической работе можно не использовать исследование с неразведенным буфером (100 %) со свежей кровью, а также 30- и 20-процентное разведение после инкубации, так как они не имеют значимых различий у пациентов с НС и лиц контрольной группы ($p > 0,05$). Необходимо также оценивать различия гемолиза в препаратах до и после инкубации. Так, из пяти детей контрольной группы, имеющих сниженные значения осмотической резистентности до инкубации в двух и более разведениях, у трех после инкубации регистрировались нормальные значения. У лиц с НС такой динамики не наблюдалось.

К ограничениям нашего исследования можно отнести отсутствие специального отбора по степени тяжести НС. Референтные интервалы доли сохранных клеток были рассчитаны на основе обследования небольшой контрольной группы, состоящей из 30 здоровых лиц, при взятом нами диапазоне от 5 до 95 перцентилей некоторые из них демонстрировали «патологические» значения.

Заключение

Апробированный метод определения осмотической резистентности эритроцитов с помощью проточной цитометрии показал высокую чувствительность (93,9 %) и специфичность (83,3 %) при диагностике наследственного сфероцитоза. Данный метод выполним в лаборатории любого уровня, оснащенной проточным цитометром, и не требует дополнительных материальных затрат. Вместе с тем он позволяет быстро и объективно оценить осмотическую резистентность эритроцитов и может быть рекомендован в широкую клиническую практику в качестве диагностического теста для дифференциальной диагностики гемолитических анемий.

Список литературы / References

1. Максимов А.Г., Тыренко В.В., Голота А.С., Живописцева А.М., Малахова С.Н., Петрова Т.Н., Зайцева Т.С. Современные представления о наследственном микросфероцитозе. *Вестн. гематологии*. 2009; 5 (3): 36–44.
2. Maximov A.G., Tyrenko V.V., Golota A.S., Zhi-vopistseva A.M., Malakhova S.N., Petrova T.N., Zaitseva T.S. The modern conception of hereditary spherocytosis. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2009; 5 (3): 36–44. [In Russian].
3. Haley K. Congenital hemolytic anemia. *Med. Clin. North. Am.* 2017; 101 (2): 361–374. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.008.
4. Blanc L., Wolfe L.C. General considerations of hemolytic diseases, red cell membrane, and enzyme defects. In: *Lanzkowsky's manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. Academic Press, 2016: 137–146.
5. King M.J., Garçon L., Hoyer J.D., Iolascon A., Picard V., Stewart G., Bianchi P., Lee S.H., Zanella A., International council for standardization in haematology. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015; 37 (3): 304–325. doi: 10.1111/ijlh.12335
6. Mahajan V., Jain S.K. Hereditary spherocytosis. *Neo Reviews*. 2016; 17 (12): 697–704. doi: 10.1542/neo.17-12-e697
7. Farias M.G. Advances in laboratory diagnosis of hereditary spherocytosis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 55 (7): 944–948. doi: 10.1515/cclm-2016-0738
8. Roper D., Layton M. Investigation of the hereditary haemolytic anaemias: membrane and enzyme abnormalities. In: *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Elsevier Ltd, 2011. 245–250.
9. Won D.I., Suh J.S. Flow cytometric detection of erythrocyte osmotic fragility. *Cytometry B. Clin. Cytom.* 2009; 76B: 135–141. doi: 10.1002/cyto.b.20448
10. Warang P., Gupta M., Kedar P., Ghosh K., Colah R. Flow cytometric osmotic fragility – an effective screening approach for red cell membranopathies. *Cytometry B. Clin. Cytom.* 2011; 80 (3): 186–190. doi: 10.1002/cyto.b.20583
11. Yamamoto A., Saito N., Yamauchi Y., Takeda M., Ueki S., Itoga M., Kojima K., Kayaba H. Flow cytometric analysis of red blood cell osmotic fragility. *J. Lab. Autom.* 2014; 19 (5): 483–487. doi: 10.1177/2211068214532254
12. Shim Y.J., Won D.I. Flow cytometric osmotic fragility testing does reflect the clinical severity of hereditary spherocytosis. *Cytometry B. Clin. Cytom.* 2014; 86B: 436–443. doi: 10.1002/cyto.b.21143
13. Ciepiela O., Adamowicz-Salach A., Zgodzińska A., Łazowska M., Kotuła I. Flow cytometric osmotic fragility test: Increased assay sensitivity for clinical application in pediatric hematology. *Cytometry. B. Clin. Cytom.* 2018; 94 (1): 189–195. doi: 10.1002/cyto.b.21511
14. Manivannan P., Tyagi S., Chandra D., Mishra P., Pati H.P., Saxena R. Flow cytometric analysis of patients with hereditary spherocytosis – an Indian scenario. *Hematology*. 2018; 23 (3): 175–180. doi: 10.1080/10245332.2017.1376855

Сведения об авторах:

Екатерина Федоровна Мицура, ORCID: 0000-0003-4206-4988, e-mail: ronco-gomel@mail.ru

Жанна Никитична Пугачева, ORCID: 0000-0002-0310-5532, e-mail: j.pugacheva@gmail.com

Людмила Ивановна Волкова, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1054-0054, e-mail: luidmila_volkova@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina F. Mitsura, ORCID: 0000-0003-4206-4988, e-mail: ronco-gomel@mail.ru

Zhanna N. Pugacheva, ORCID: 0000-0002-0310-5532, e-mail: j.pugacheva@gmail.com

Lyudmila I. Volkova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1054-0054,
e-mail: luidmila_volkova@mail.ru

Поступила в редакцию 31.01.2020

После доработки 11.02.2020

Принята к публикации 03.04.2020

Received 31.01.2020

Revision received 11.02.2020

Accepted 03.04.2020

Оценка динамики показателя смертности от алкоголь-ассоциированных причин на региональном уровне

Б.С. Будаев¹, А.С. Михеев², И.Ю. Тармаева³, О.Г. Богданова^{4,5}

¹ *Министерство здравоохранения Республики Бурятия
670001, г. Улан-Удэ, ул. Ленина, 54*

² *Республиканский наркологический диспансер Минздрава Республики Бурятия
670033, г. Улан-Удэ, ул. Краснофлотская, 44*

³ *ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи
109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14*

⁴ *Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления
670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40В, стр. 1*

⁵ *Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований
665827, г. Ангарск, 12 «А» микрорайон, 3*

Резюме

Цель исследования – изучение показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин среди населения Республики Бурятия и их динамики за период с 2013 по 2017 г. для оценки эффективности профилактических мероприятий, направленных на снижение распространенности масштабов алкоголизма. **Материал и методы.** В качестве эмпирической базы использованы материалы медицинской статистики, представленные в официальных публикациях Росстата и Республиканского медицинского информационно-аналитического центра Минздрава Республики Бурятия. Показатели смертности рассчитаны на среднегодовое население. **Результаты и их обсуждение.** По данным Бурятстата, в республике за период с 2013 по 2017 г. умерло от алкоголь-ассоциированных причин 2974 человека, показатель смертности снизился на 11,98 %, с 60,30 до 53,85 на 100 тыс. населения, что превышает аналогичные показатели по Дальневосточному федеральному округу (ДФО) (в 1,76 раза), Сибирскому федеральному округу (в 1,52 раза) и Российской Федерации (в 1,45 раза). По данному показателю Республика Бурятия среди 11 субъектов, входящих с 03.11.2018 в состав ДФО, занимает 2-е ранговое место после Забайкальского края. **Заключение.** Показатель смертности от алкоголь-ассоциированных причин является одним из наиболее информативных для оценки социально-экономического развития и благополучия территорий. За последние годы в республике отмечается снижение коэффициентов смертности от причин, обусловленных влиянием алкоголя, и объемов потребления алкогольной продукции на душу населения. Вместе с тем настораживает ситуация по увеличению темпов прироста показателей смертности, обусловленных влиянием алкоголя, среди женской популяции трудоспособного возраста, проживающих в сельской местности. Выявлены территории риска с высоким уровнем коэффициентов алкогольной смертности среди населения и относящиеся к «наиболее пьющим», географически находящиеся наиболее удаленно от столицы республики.

Ключевые слова: алкогольная болезнь, показатели смертности, алкоголь-ассоциированные причины смертности, население Республики Бурятия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Богданова О.Г., e-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com

Для цитирования: Будаев Б.С., Михеев А.С., Тармаева И.Ю., Богданова О.Г. Оценка динамики показателя смертности от алкоголь-ассоциированных причин на региональном уровне. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (3): 88–98. doi: 10.15372/SSMJ20200313

Assessment of the dynamics of mortality from alcohol-related causes at the regional level

B.S. Budaev¹, A.S. Mikheev², I.Yu. Tarmayeva³, O.G. Bogdanova^{4,5}

¹ Ministry of Health of the Republic of Buryatia
670001, Ulan-Ude, Lenin str., 54

² Republican Narcological Dispensary of Ministry of Health of the Republic of Buryatia
670033, Ulan-Ude, Krasnoflotskaya str., 44

³ Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety
109240, Moscow, Ustinsky dr., 2/14

⁴ East Siberian State University of Technology and Management
660013, Ulan-Ude, Kljuchevskaja str., 40B, bldg. 1

⁵ East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research
665826, Angarsk, 12A microdistrict, house 3

Abstract

Aim of the study was to investigate rates of mortality from the alcohol-related reasons among the population of the Republic of Buryatia and their dynamics during 2013–2017 for assessment of efficiency of the preventive actions directed to decrease in prevalence of scales of alcoholism. **Material and methods.** Medical statistics presented in official publications of the Rosstat and the Republican Medical Information and Analytical Center of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia were used as an empirical base. Mortality rates are calculated on the average annual population. **Results and discussion.** 2974 persons died from the alcohol-associated reasons in the Republic during 2013–2017 according to Buryatstat. The rate of mortality decreased by 11.98 % on 100 thousand population (from 60.30 to 53.85). That exceeds similar indicators in the Far Eastern Federal District (further the FEFD) by 1.76 times, Siberian Federal District (further the SFD) by 1.52 times and the Russian Federation by 1.45 times. According to this indicator the Republic of Buryatia takes the 2nd rank place after Transbaikal region among 11 subjects included into the FEFD since 03.11.2018. **Conclusions.** Mortality indicator from the alcohol-associated reasons is one of the most informative indicators for assessment of the territories social and economic development and wellbeing. The decrease in mortality from the alcohol-associated reasons and volumes of alcoholic products consumption per caput is noted in recent years in the Republic. At the same time, the problem of increase in rates of growth of the mortality value from the alcohol-associated reasons among female population of working-age, living in rural areas allerts. Territories of risk with the high level of population alcoholic mortality and relating to «the most drinking», geographically being most far off from the capital of the Republic are revealed.

Key words: alcohol disease, mortality rates, alcohol-associated causes of mortality, population of the Republic of Buryatia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Bogdanova O.G., e-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com

Citation: Budaev B.S., Mikheev A.S., Tarmayeva I.Yu., Bogdanova O.G. Assessment of the dynamics of mortality from alcohol-related causes at the regional level. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 88–98. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200313

Введение

Сложившиеся парадигмы в Российской Федерации относительно демографических показателей, характеризующиеся с 1992 г. массовой убылью населения и значительной его социальной деградацией и проявляющиеся в высоких уровнях смертности, настоятельно требуют осторожной и продуманной алкогольной политики [3].

Согласно Указу Президента Российской Федерации от 14.11.2017 № 548 «Об оценке эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации», одним из 24 показателей, определяющих уровень социально-экономического развития и благополучия территорий, состояние здоровья населения, доступность и качество предоставляемой медицинской помощи, является ожидаемая продолжительность

жизни при рождении до 78 лет, здоровой жизни до 67 лет. Основная причина низкого уровня данного демографического индикатора в России обусловлена преждевременной летальностью, которая проявляется в высоких уровнях смертности в трудоспособном возрасте, обусловленных прямым или косвенным воздействием алкогольной продукции [13].

Как отмечают многие авторы, каждая четвертая смерть в современной России имеет определенную потенциальную связь с алкоголем – около 30 % смертности среди мужской популяции и 15% среди женской [1–5, 14]. В результате вредного употребления алкоголя ежегодно в мире умирает 3 миллиона человек, что составляет 5,3 % от всех случаев смерти [15]. Вместе с тем проводившаяся Правительством Российской Федерации планомерная алкогольная политика в определенной мере дала свои результаты. Так, по мнению исследователей, в последние годы регистрируется наметившийся тренд в снижении как общей, так и «алкогольной» смертности [5, 11]. Тем не менее Республика Бурятия значительно отстает от среднероссийских показателей ожидаемой продолжительности жизни из-за значительного вклада смертности населения в трудоспособном возрасте, обусловленной так называемыми внешними причинами, в том числе ассоциированной с чрезмерным потреблением алкогольной и спиртосодержащей продукции.

Смертность является самым тяжелым следствием потребления алкоголя и наиболее интегральным показателем тяжести алкогольных проблем, которые определяются многими факторами, включая уровень потребления спиртных напитков [3, 7, 8]. По данным исследования «Национальный рейтинг трезвости субъектов Российской Федерации 2018 года», реализуемого федеральным проектом «Трезвая Россия» совместно с Всероссийской государственной телевизионной и радиовещательной компанией, Республика Бурятия в 2018 г. заняла 75-е место из 85 регионов Российской Федерации (в 2017 г. – 83-е место) [6]. Республика Бурятия, в которой, согласно данным Росстата, смертность от случайных алкогольных отравлений в 2018 г. превышала аналогичный показатель по Дальневосточному федеральному округу (ДФО) в 2,3 раза, заняла 2-е рейтинговое место в ДФО после Забайкальского края и 8-е место в Российской Федерации после Курганской, Архангельской, Тверской, Кировской, Новгородской областей, Республики Марий Эл и Забайкальского края [9, 10].

Таким образом, в Республике Бурятия, являющейся одним из приграничных регионов Российской Федерации, проблема изучения алкогольной

смертности остается актуальной в связи с неизученностью возрастно-половых и территориальных аспектов, основных факторов развития отмеченных трендов, что требует дополнительных исследований.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин населения 22 муниципальных образований и Республики Бурятия в целом за 2013–2017 гг. с использованием таблиц С52 Росстата «Смертность населения по причинам смерти», С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти». Коэффициенты смертности городского и сельского населения по полу и возрасту рассчитывались на среднегодовое население Республики Бурятия. Выполнялось сравнение с данными по Сибирскому федеральному округу (СФО), ДФО и Российской Федерации. Применялся метод ранжирования, экспертных оценок и статистический метод. Сведения по Российской Федерации с 2014 г. приведены с учетом данных Республики Крым и г. Севастополя. Рейтинг муниципальных образований Республики Бурятия проводился на основе аналогичных 6 критериев «Национального рейтинга трезвости субъектов Российской Федерации», в том числе А1 «Число умерших по основным классам и отдельным причинам смерти (отравления алкоголем)», А2 «Численность больных, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях с диагнозом алкоголизм и алкогольные психозы», А3 «Число преступлений, совершенных лицами, находящимися в состоянии алкогольного опьянения (единица)», А4 «Региональный объем всей проданной алкогольной продукции в литрах чистого спирта», А5 «Число правонарушений, связанных с незаконным производством и оборотом этилового спирта и алкогольной продукции (единица)», А6 «Сила регионального антиалкогольного законодательства», состоящего из двух подпоказателей А6.1. «Количество часов запрета продажи алкоголя в сутки» и А6.2. «Количество дней в году, когда полностью запрещена продажа алкогольной продукции».

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, для номинальных данных – критерий χ^2 . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

По данным Бурятстата, за 2013–2017 гг. в Республике Бурятия умерло 55 342 человека, в том числе 2974 человека от алкоголь-ассоциированных причин смерти, что составляет 5,37 % от общего числа умерших. Согласно действующей в настоящее время МКБ-10, из 27 нозологических единиц соматических причин смертности, сопряженных с явным действием алкогольной и спиртосодержащей продукции, в Республике Бурятия за анализируемый период летальные исходы отмечались по семи нозологиям (в РФ – по 26): дегенерации нервной системы, вызванные употреблением алкоголя, алкогольные полиневропатии, алкогольные кардиомиопатии, алкогольная болезнь печени, хронический панкреатит алкогольной этиологии, случайные отравления и воздействие алкоголем, отравление и воздействием алкоголем с неопределенными намерениями (табл. 1).

За анализируемый период в Республике Бурятия показатель смертности от алкоголь-ассоциированных причин снизился на 11,98 %, с 60,30 до 53,85 (здесь и далее интенсивный показатель приводится на 100 000 населения соответствующего пола, возраста и места проживания) ($p = 0,06$), темп убыли составил 10,70 %. Вместе с тем средние показатели смертности от причин, обусловленных алкоголем, превышали аналогичные показатели по СФО (в 1,52 раза), ДФО (в 1,76 раза) и

РФ (в 1,45 раза). Наибольшие средние показатели смертности от алкоголь-ассоциированных причин в Республике Бурятия занимали случайные отравления и воздействия алкоголем, которые сопоставимы с уровнем смертности от алкогольных кардиомиопатий (см. табл. 1). Наряду с этим по первой нозологической форме за 5-летний период темп убыли составил –22,11 %, по второй отмечался прирост +1,92 %, что свидетельствует о замещении причин злоупотребления алкоголем среди населения Бурятии. На третьем месте находилась алкогольная болезнь печени с незначительным трендом к убыли за пятилетний период на –13,85 %.

Необходимо отметить, что три вышеуказанные нозологические причины смертности в республике имели большую распространенность, превышая аналогичные показатели в СФО, ДФО и РФ, в том числе по случайным отравлениям и воздействию алкоголем (в 1,64–3,13 раза), алкогольным кардиомиопатиям (в 1,59–1,80 раза), алкогольной болезни печени (в 1,73–2,62 раза). По остальным четырем причинам смертности распространенность существенно ниже, чем в СФО, ДФО и РФ, в том числе по отравлениям и воздействию алкоголем с неопределенными намерениями (в 30,17–39,67 раза), дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем (в 2,31–3,62 раза), алкогольной полиневропатии (в 1,83–3,17 раза), хроническому панкреатиту алкогольной этиологии в 1,43–1,93 раза).

Таблица 1. Динамика показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин в Республике Бурятия за период с 2013 по 2017 г. (на 100 000 человек)

Table 1. Dynamics of mortality rates from alcohol-associated causes in the Republic of Buryatia for the period 2013–2017 (per 100 000)

Причина смерти (код МКБ-10)	Средний показатель по Республике Бурятия	Темп прироста/убыли, %	Средний показатель по СФО	Средний показатель по ДФО	Средний показатель по РФ
Случайные отравления и воздействия алкоголем (X45)	22,91 ± 0,48	–22,11	13,98 ± 0,44	7,33 ± 0,44	10,70 ± 0,48
Алкогольная кардиомиопатия (I42.6)	22,22 ± 0,64	+1,92	12,71 ± 0,25	12,29 ± 0,31	13,98 ± 0,37
Алкогольная болезнь печени (K70)	14,66 ± 0,26	–13,85	5,59 ± 0,10	6,33 ± 0,09	8,49 ± 0,12
Дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем (G31.2)	0,55 ± 0,07	+173,17	1,94 ± 0,17	1,27 ± 0,09	1,99 ± 0,16
Хронический панкреатит алкогольной этиологии (K86.0)	0,14 ± 0,04	+138,10	0,27 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,24 ± 0,02
Алкогольная полиневропатия (G62.1)	0,06 ± 0,00	–100,0	0,11 ± 0,01	0,19 ± 0,02	0,14 ± 0,01
Отравление и воздействие алкоголем с неопределенными намерениями (Y15)	0,06 ± 0,00	0	2,38 ± 0,09	1,81 ± 0,04	2,16 ± 0,06
Всего	58,62 ± 0,86	–10,70	38,63 ± 0,50	33,23 ± 0,33	40,33 ± 0,41

Таблица 2. Динамика стандартизованных показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин трудоспособного населения Республики Бурятия за период с 2013 по 2017 г. (на 100 000 лиц трудоспособного возраста и пола)

Table 2. Dynamics of standardized mortality rates from alcohol-associated causes of the working-age population of the Republic of Buryatia for the period 2013–2017 (per 100 000 persons of working age and gender)

Причина смерти (код МКБ-10)	Пол	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	Средний показатель по Республике Бурятия	Темп прироста/убыли, %
Случайные отравления и воздействия алкоголем (X45)	Оба пола	32,09	31,70	26,42	27,95	26,68	28,97 ± 0,55	-16,87
	Мужской	46,94	48,18	35,11	39,24	38,98	41,69 ± 1,12	-16,96
	Женский	15,31	12,71	16,22	14,63	12,98	14,37 ± 0,30	-15,26
Алкогольная болезнь печени (K70)	Оба пола	15,78	17,36	16,24	16,69	12,34	15,68 ± 0,39	-21,82
	Мужской	20,16	22,75	21,94	21,50	14,83	20,24 ± 0,63	-26,44
	Женский	10,68	10,89	9,59	10,88	9,54	10,32 ± 0,14	-10,69
Всего от алкоголь-ассоциированных причин	Оба пола	47,87	49,06	42,67	44,64	39,01	44,65 ± 0,81	-18,50
	Мужской	67,10	70,93	57,06	60,73	53,81	61,93 ± 1,41	-19,81
	Женский	26,00	23,60	25,81	25,52	22,52	24,69 ± 0,31	-13,38

За период исследования наблюдались неблагоприятные тенденции динамики смертности среди населения Республики Бурятия. Так, по двум нозологическим причинам (G31.2 и K86.0) коэффициенты смертности увеличились с 0,41 до 1,12 и с 0,21 до 0,50, темп прироста составил +173,17 и +138,10 % соответственно.

Анализ возрастной структуры смертности от алкоголь-ассоциированных причин свидетельствует о преобладании лиц старших возрастных групп, что типично в целом и для среднероссийских показателей [5, 11]. В контексте данного направления авторами более детально проанализированы показатели смертности среди лиц трудоспособного возраста, актуальность изучения которых не вызывает сомнений. Так, с 2013 по 2017 г. количество лиц трудоспособного возраста сократилось на 5,69 % (с 583 308 до 551 895 человек). В динамике за данный период республиканские показатели смертности от алкоголь-ассоциированных причин в трудоспособном возрасте характеризовались трендом к снижению распространенности (табл. 2).

В отличие от всего населения среди лиц трудоспособного возраста регистрировались две нозологические причины смерти, обусловленные влиянием алкоголя: случайные отравления и воздействия алкоголя и алкогольные болезни печени, их частота также имела тенденцию к снижению (см. табл. 2). Вместе с тем неблагоприятным фактом явилось то, что распространенность данных нозологических причин среди лиц трудоспособного возраста больше в 1,26 и 1,07 раза соответственно, чем среди всего населения. Кроме

этого отмечалось превышение в 2,22 раза среднего республиканского показателя смертности от случайных отравлений и воздействий алкоголя среди лиц трудоспособного возраста за указанный период по сравнению с аналогичным среднероссийским показателем, который составлял $13,04 \pm 0,12$.

Гендерный анализ демонстрировал преобладание смертности от алкоголь-ассоциированных причин в мужской популяции трудоспособного возраста в 2,51 раза по отношению к женской популяции аналогичной возрастной группы (см. табл. 2). При этом более существенное различие регистрировалось от случайных отравлений и воздействий алкоголем (в 2,90 раза), чем от алкогольной болезни печени (в 1,96 раза). В динамике темпы снижения показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин среди мужчин выше в 1,48 раза, чем среди женщин трудоспособного возраста, главным образом от причин, связанных с алкогольной болезнью печени (в 2,47 раза); от случайных отравлений и воздействий алкоголем темп убыли среди мужской и женской популяции практически на одном уровне. Полагаем, что данное обстоятельство обусловлено тем, что в мужской популяции более активно использовались различные алкогольные и спиртосодержащие жидкости, приводящие в результате их употребления к фатальному исходу, а для представительниц женского пола отмечалась наиболее тревожная ситуация, характеризующаяся низкими темпами снижения показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин, в том числе алкогольной болезни печени.

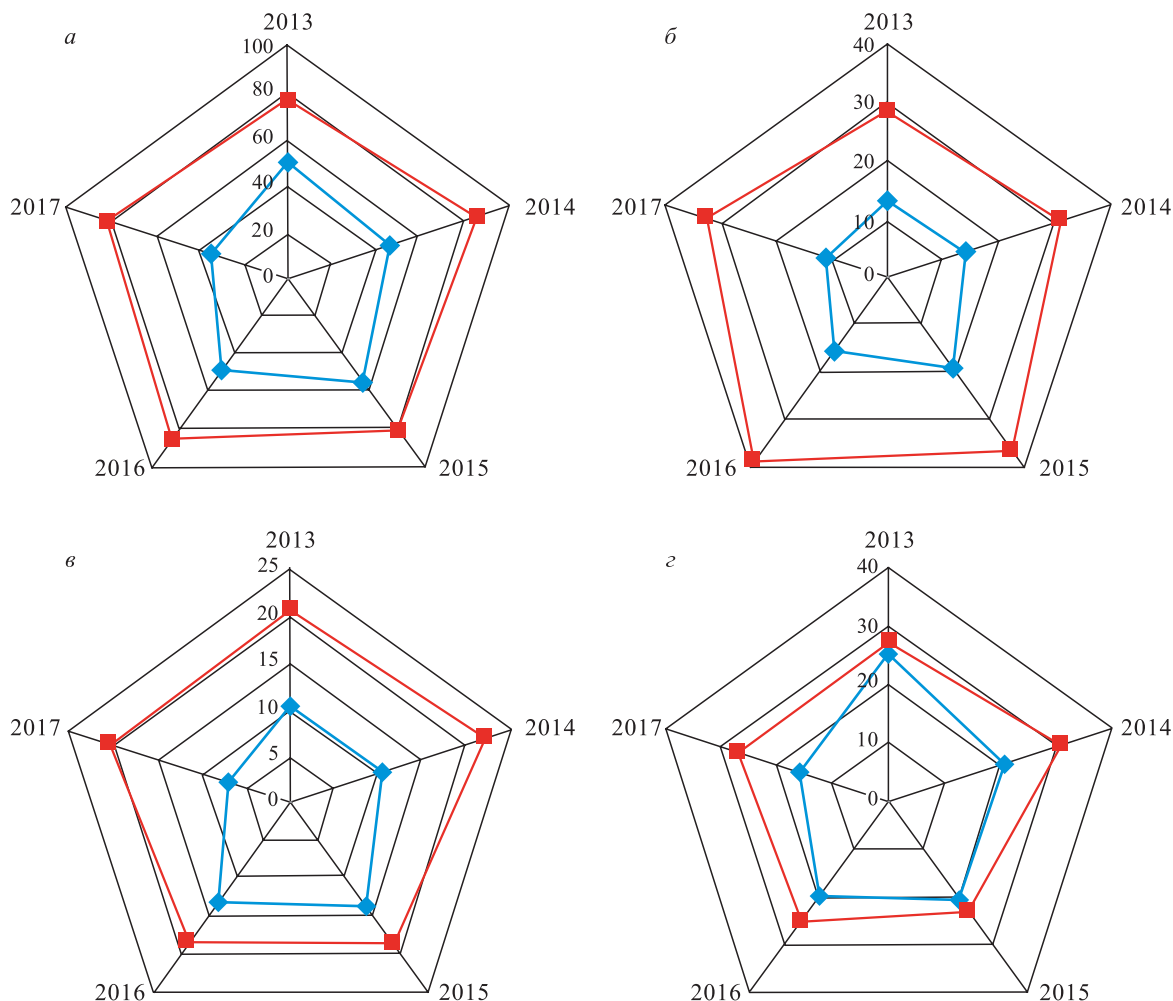


Рис. Показатели смертности в сельской местности (красные маркеры) и городских поселениях (синие маркеры) Республики Бурятия за период с 2013 по 2017 г. (на 100 000 населения): а – от всех алкоголь-ассоциированных причин, б – от алкогольной кардиомиопатии (I42.6), в – от алкогольной болезни печени (K70), г – от случайных отравлений и воздействия алкоголем (X45)

Fig. Mortality rates in rural areas (orange markers) and urban settlements (blue markers) of the Republic of Buryatia for the period from 2013 to 2017 (per 100 000 population): а – for all alcohol-related causes, б – for alcoholic cardiomyopathy (I42.6), в – for alcoholic liver disease (K70), г – for accidental poisoning and exposure to alcohol (X45)

В зависимости от территории проживания трансформирование показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин среди всего населения республики за исследуемый период имело существенные отличия. Так, смертность от всех причин, обусловленных алкоголем, в сельской местности доминировала над аналогичными показателями в городских поселениях от 1,46 раза в 2015 г. до 2,33 раза в 2017 г., в том числе по алкогольным кардиомиопатиям – от 1,89 раза в 2015 г. до 2,96 раза в 2017 г., алкогольным болезням печени – от 1,38 раза в 2015–2016 гг. до 2,87 раза в 2017 г., случайным отравлениям (воздействиям) алкоголя – от 1,07 раза в 2013 г. до 1,72 раза в 2017 г., что может быть обусловлено

низкой трудовой занятостью и социальной деградацией (рисунок, табл. 3).

В динамике за анализируемые годы среди городских жителей отмечалось сокращение показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин (см. табл. 3), темп убыли составил от –16,90 до –100,0 %. В то же время по двум нозологиям (хронический панкреатит алкогольной этиологии и дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем) коэффициенты смертности у городских жителей имели тенденцию к увеличению (см. табл. 3). У сельских жителей уровень смертности от алкоголь-ассоциированных причин, напротив, увеличился, в том числе за счет алкогольных кардиомиопатий, хроническо-

Таблица 3. Динамика показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин в сельской местности и городских поселениях Республики Бурятия за период с 2013 по 2017 г. (на 100 000 населения по месту проживания)

Table 3. Dynamics of mortality rates from alcohol-associated causes in rural areas and urban settlements of the Republic of Buryatia for the period 2013–2017 (per 100 000 population at the place of residence)

Код МКБ-X	2013 г.		2014 г.		2015 г.		2016 г.		2017 г.		Средний показатель		Темп прироста/убыли, %	
	городские	сельские	городские	сельские	городские	сельские	городские	сельские	городские	сельские	городские	сельские	городские	сельские
Случайные отравления и воздействия алкоголем (X45)	25,11	26,86	20,78	31,15	20,82	22,88	19,68	25,07	15,53	26,71	20,38 ± 0,68	26,53 ± 0,61	-38,15	-0,56
Алкогольная кардиомиопатия (I42.6)	13,08	28,11	13,97	31,15	19,26	36,31	15,36	38,72	10,87	32,15	14,51 ± 0,62	33,29 ± 0,84	-16,90	+14,37
Алкогольная болезнь печени (K70)	10,29	20,58	10,30	21,93	13,71	18,90	13,29	18,37	7,07	20,28	10,93 ± 0,54	20,01 ± 0,28	-31,29	-1,46
Дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем (G31.2)	0,7	0	0,17	0,25	0,17	1,25	0,17	0,74	1,04	1,24	0,45 ± 0,08	0,70 ± 0,11	+48,57	-
Хронический панкреатит алкогольной этиологии (K86.0)	0,17	0,25	0	0	0,87	0,25	0,35	0,50	0,34	0,74	0,35 ± 0,08	0,35 ± 0,08	+100,0	+196,0
Алкогольная полиневропатия (G62.1)	0,17	0	0	0	0	0,25	0	0,25	0	0	0,03 ± 0,02	0,10 ± 0,03	-100,0	-
Отравление и воздействие алкоголем с неопределенными намерениями (Y15)	0	0	0	0,25	0	0,25	0,17	0	0	0	0,03 ± 0,02	0,10 ± 0,03	-	-
Всего	49,53	75,80	45,23	84,72	54,82	80,08	49,02	83,64	34,85	81,11	46,69 ± 1,49	81,07 ± 1,49	-29,64	+7,01

го панкреатита алкогольной этиологии, дегенераций нервной системы, вызванных алкоголем. По алкогольным болезням печени и случайным отравлениям алкоголем отмечалось снижение. В сельских населенных пунктах регистрировались единичные случаи смерти от алкогольной полиневропатии в 2015 и 2016 гг., отравлений и воздействий алкоголем с неопределенными намерениями в 2014 и 2015 гг.

Рассмотрение показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин среди трудоспособного населения за 2013–2017 гг. показало сопоставимость данных по территориальному признаку: $22,19 \pm 0,71$ – в городских поселениях и $22,46 \pm 0,56$ – в сельских. Вместе с тем если у городских жителей трудоспособного возраста за исследуемый период показатель снизился в 1,57 раза, темп убыли –36,23 %, то у сельских жителей он увеличился с темпом прироста +1,40 %.

Основной вклад в увеличение смертности среди лиц трудоспособного возраста, проживающих в сельской местности, внесли показатели смертности женщин, которые увеличились в 1,38 раза, с 11,04 до 15,27, темп прироста составил +38,29 %. Среди городских женщин и мужчин трудоспособного возраста, проживающих в городской и сельской местности, показатели смертности от алкоголь-ассоциированных причин имели тенденцию к снижению, темп убыли составил –51,52, –29,76 и –9,35 % соответственно. При этом доля умерших женщин трудоспособного возраста от причин, обусловленных алкоголем, в сельской местности увеличилась в 1,78 раза, с 6,80 % в 2013 г. до 12,08 % в 2017 г., мужчин – в 1,09 раза, с 6,86 до 8,53 % соответственно. Аналогичные показатели в городских поселениях, напротив, имели тренд к снижению: в женской популяции в 1,63 раза (с 8,50 % в 2013 г. до 5,23 % в 2017 г.), в мужской – в 1,09 раза (с 7,11 до 5,90 % соответственно).

Переходя к сравнительному анализу уровней смертности от случайных отравлений и воздействий алкоголем в муниципальных образованиях Республики Бурятия, необходимо отметить, что к территориям риска, где средние показатели за исследуемый период 2013–2017 гг. в 1,52–3,19 раза превысили республиканский уровень ($p < 0,05$), следует отнести пять муниципальных образований: Курумканский – $71,73 \pm 5,62$, Тункинский – $47,60 \pm 2,82$, Селенгинский – $38,87 \pm 3,69$, Заиграевский – $37,19 \pm 2,48$, Прибайкальский – $34,29 \pm 2,08$. Минимальные коэффициенты смертности наблюдались в четырех муниципальных образованиях: г. Северобайкальске – $0,82 \pm 0,37$, в районах: Северобайкальском – $1,66 \pm 0,74$, Муйском – $1,74 \pm 0,72$ и Окинском – $3,70 \pm 1,65$,

где регистрировались единичные случаи смерти от случайных отравлений алкоголем за период с 2013 по 2017 г. На основе шести критериев «Национального рейтинга трезвости субъектов Российской Федерации» составлен аналогичный рейтинг трезвости муниципальных образований республики за 2018 г., по результатам которого произведена выборка по 5 муниципальным образованиям, относящимся к «наименее пьющим» – Окинский, Бичурский, Закаменский, Хоринский и Еравнинский, «наиболее пьющим» – Тарбагатайский, Баунтовский, Курумканский, Тункинский районы и г. Северобайкальск. Из этого следует, что крайне опасная для здоровья ситуация складывается в наиболее отдаленных от столицы республики муниципальных образованиях (Курумканский и Тункинский районы), которую нельзя оставлять вне поля зрения общества.

Определенную роль в снижении смертности от алкоголь-ассоциированных причин в Республике Бурятия за 2013–2017 гг. сыграло уменьшение объема потребления абсолютного алкоголя на душу населения: с 4,8 л в 2013 г. до 3,3 л в 2017 г., что в 3,12 раза меньше среднероссийского уровня, который по данным Росстата составил 10,3 л в 2017 г. Объем розничной реализации водки сократился в 1,49 раза, с 1028,83 тыс. дал в 2013 г. до 688,00 тыс. дал в 2017 г. В структуре общего объема реализованной алкогольной продукции (с учетом пива и пивных напитков) емкость рынка водки снизилась с 12,77 % в 2015 г. до 11,81 % в 2017 г. (более ранние статистические данные приведены без учета пива и пивных напитков). Наряду с этим повысилась доля реализованных пива и пивных напитков с 75,44 до 77,02 % или с 4248,89 до 4485,96 тыс. дал соответственно. В отношении винодельческой продукции отмечается незначительное увеличение данного показателя: от 9,66 % в 2015 г. до 9,86 % в 2017 г. или от 544,35 до 574,10 тыс. дал соответственно. Следовательно, в Республике Бурятия «северный» тип потребления, характеризующийся стремлением к опьянению крепкими спиртными напитками, имеет склонность к замещению на «центрально-европейский», что согласуется с аналогичными данными по РФ [5, 7, 11].

Необходимо отметить, что официальные данные Бурятстата полностью не отражают уровень реального потребления, так как, по мнению многих авторов, остается значительной доля нелегального алкоголя в производстве и потреблении спиртных напитков (от 30 до 50 %) [4, 15, 16]. Немаловажным является факт перехода населения, особенно проживающих в сельской местности, к потреблению алкогольной продукции домашнего изготовления, получившей в последние годы но-

вый «импульс развития» в связи с открытой продажей усовершенствованных домашних самогонных аппаратов промышленного изготовления, а также к потреблению продукции суррогатного сегмента: аптечные настойки и спиртосодержащие жидкости двойного назначения.

Переходя к качеству легальной алкогольной продукции, необходимо отметить, что, по данным регионального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга Управления Роспотребнадзора по Республике Бурятия и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Бурятия», показатели химической и микробиологической контаминации имеют тенденцию к улучшению [12]. Так, доля проб алкогольной продукции, не соответствующей обязательным требованиям, снизилась с 2,92 % в 2013 г. до 2,35 % в 2017 г. при среднем показателе удельного веса за данный период $3,25 \pm 0,29$ %, темп убыли $-0,19$ %. По санитарно-химическим показателям вся алкогольная продукция за указанный период соответствовала гигиеническим нормативам, по физико-химическим показателям удельный вес снизился с 5,79 до 4,41 % при среднем показателе $5,10 \pm 0,19$ %, темп убыли $-0,24$ %. В отношении микробиологической безопасности отмечается незначительное увеличение с 2,38 до 2,56 % при среднем показателе $7,07 \pm 0,91$ %, темп прироста $+0,08$ %, исследования в основном проводились в отношении пива и пивных напитков. Как видим, качество и безопасность алкогольной продукции, реализуемой на потребительском рынке Республики Бурятия, остается стабильным.

Заключение

Проведенное исследование показало, что в Республике Бурятия, несмотря на снижение, остается высокой смертность населения от алкоголь-ассоциированных причин, превышая аналогичные показатели по ДФО, СФО и РФ в 1,76, 1,52 и 1,45 раза соответственно. Она превалирует у лиц старших возрастных групп, при этом распространенность двух регистрируемых в трудоспособном возрасте нозологических причин смертности, обусловленных влиянием алкоголя, а именно случайные отравления и воздействия алкоголем (Х45) и алкогольные болезни печени (К70), выше в 1,26 и 1,07 раза соответственно, чем среди всего населения, что согласуется со среднероссийскими показателями и тенденциями. Гендерный анализ в сочетании с территориальным выявил еще одну неблагоприятную закономерность, выразившуюся в усугубляющейся ситуации по уровню смертности, обусловленной влиянием алкоголя,

среди представительниц женского пола в трудоспособном возрасте, проживающих в сельской местности. По результатам ранжирования коэффициентов смертности от алкоголь-ассоциированных причин в сочетании с «рейтингом трезвости» к территориям риска, где сложилась крайне опасная для здоровья населения ситуация, отнесено два отдаленных от столицы республики муниципальных образования (Курумканский и Тункинский районы). Наряду со стабильным качеством легальной алкогольной продукции продолжают оказывать свое негативное воздействие на уровень смертности потребление суррогатов алкоголя и производство данной продукции в домашних условиях, зачастую из некачественного сырья.

Таким образом, необходимо продолжить неукоснительное следование приоритету, прописанному в майских Указах Президента Российской Федерации в части реализации федерального проекта по укреплению общественного здоровья, включенного в национальный проект «Демография», в том числе по внесению новых законодательных инициатив, направленных на снижение уровня потребления алкогольной и спиртосодержащей продукции, пропаганду здорового образа жизни и здорового питания.

Список литературы / References

1. Боева А.В., Лисовцов А.А., Зимина Л.А., Кулешова М.В. Образ жизни и потери здоровья населения Иркутской области, связанные с употреблением алкоголя. *Изв. Самар. науч. центра РАН*. 2014; (5): 832–835.
2. Boeva A.V., Lisovtsov A.A., Zimina L.A., Kuleshova M.V. Lifestyle and loss of health of the population of the Irkutsk region associated with the use of alcohol. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014; (5): 832–835. [In Russian].
3. Вязьмин А.М., Мордовский Э.А., Соловьев А.Г. Смертность от состояний, связанных с употреблением алкоголя. *Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и ист. медицины*. 2013; (2): 13–16.
4. Vyaz'min A.M., Mordovskii E.A., Solov'ev A.G. Mortality from the states connected with alcohol intake. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2013; (2): 13–16. [In Russian].
5. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Эпидемиологическая ситуация по алкогольной зависимости (региональный аспект). *Рос. мед. журн.* 2013; (4): 25–28.

- Govorin N.V., Sakharov A.V. Epidemiological situation on alcohol addiction (regional aspect). *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2013; (4): 25–28. [In Russian].
4. Зайкова З.А. Алкоголь как фактор риска преждевременной смертности населения Иркутской области. *Анализ риска здоровью*. 2016; (2): 45–59.
- Zaikova Z.A. Alcohol as risk factor of premature mortality of the population of the Irkutsk region. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis*. 2016; (2): 45–59. [In Russian].
5. Корнекова С.Ю., Байкова Е.В. Потребление алкогольной продукции в современной России: региональный уровень. *Изв. С.-Петербург. гос. экон. ун-та*. 2016; (2): 85–89.
- Kornekova S.Yu., Baikova E.V. Consumption of alcoholic products in modern Russia: regional level. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo ekonomicheskogo universiteta = Proceedings of Saint-Petersburg State University of Economics*. 2016; (2): 85–89. [In Russian].
6. Национальный рейтинг трезвости субъектов Российской Федерации. М., 2017. http://www.trezvros.ru/upload/doc/file/broshuratr_prew.pdf
- National rating of sobriety of territorial subjects of the Russian Federation. Moscow, 2017. http://www.trezvros.ru/upload/doc/file/broshuratr_prew.pdf [In Russian].
7. Разводовский Ю.Е. Алкоголь и гендерный парадокс уровня общей смертности. *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*. 2017; (4): 24–28.
- Razvodovskii Yu.E. Alcohol and gender paradox of level of the general mortality. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya = Problems of Public Health Organization and Informatization*. 2017; (4): 24–28. [In Russian].
8. Редько А.Н., Сахаров А.В., Сахарова П.Б. Основные тенденции смертности населения Красноярского края от заболеваний, связанных с употреблением алкоголя. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2011; (3): 139–142.
- Red'ko A.N., Sakharov A.V., Sakharova P.B. Top trends of mortality of the population of Krasnoyarsk Krai from the diseases connected with alcohol intake. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2011; (3): 139–142. [In Russian].
9. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2018: P32 Статистический сборник. М.: Росстат, 2018. 1162 с.
- Regions of Russia. Socio-economic indexes. 2018: P32 Statistical collection. Moscow: Rosstat, 2018. 1162 p. [In Russian].
10. Российский статистический ежегодник. 2018: P76 Статистический сборник. М.: Росстат, 2018. 694 с.
- Russian Statistical Yearbook 2018: R76 Stat .book. Moscow: Rosstat, 2018. 694 p. [In Russian].
11. Сабаев А.В., Голева О.П. Динамика смертности населения Российской Федерации в результате острых алкогольных отравлений. *Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2012; (4): 21–23.
- Sabaev A.V., Goleva O.P. Dynamics of mortality of the population of the Russian Federation as a result of sharp alcohol poisonings. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2012; (4): 21–23 [In Russian].
12. Тармаева И.Ю., Богданова О.Г., Ханхарева С.С., Ефимова Н.В. Оценка безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов в Республике Бурятия. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН*. 2013; (3-1): 114–117.
- Tarmaeva I.Yu., Bogdanova O.G., Khankhareyev S.S., Efimova N.V. Safety assessment of food-stuff raw material and food products in buryat republic. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; (3-1): 114–117. [In Russian].
13. Хасанова Р.Р. Самосохранительное поведение населения как фактор продолжительности жизни. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013; (5): 43–46. doi: 10.12731/2218-7405-2013-4-54
- Khasanova R.R. Samosokhranitelny behavior of the population as life expectancy factor. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Population Health and Environment*. 2013; (5): 43–46. [In Russian]. doi: 10.12731/2218-7405-2013-4-54
14. Van Oyen H., Nusselder W., Jagger C., Kolip P., Cambois E., Robine J.M. Gender differences in healthy life years within the EU: an exploration of the «health-survival» paradox. *Int. J. Public. Health*. 2013; 58 (1): 143–155. doi: 10.1007/s00038-012-0361-1
15. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>

Сведения об авторах:

Батор Сигизмундович Будаев, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8256-2300, e-mail: bbs-rbmk@mail.ru

Андрей Семенович Михеев, ORCID: 0000-0002-7186-2631, e-mail: narkdisp@mail.ru

Инна Юрьевна Тармаева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7791-1222, e-mail: t38_69@mail.ru

Ольга Георгиевна Богданова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2358-2280, e-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com

Information about the authors:

Bator S. Budaev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8256-2300, e-mail: bbs-rbmk@mail.ru

Andrei S. Mikheev, ORCID: 0000-0002-7186-2631, e-mail: narkdisp@mail.ru

Inna Yu. Tarmayeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7791-1222,
e-mail: t38_69@mail.ru

Olga G. Bogdanova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2358-2280,
e-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com

Поступила в редакцию 08.12.2019

После доработки 25.12.2020

Принята к публикации 11.03.2020

Received 08.12.2019

Revision received 25.12.2020

Accepted 11.03.2020

Российские популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, рассчитанные с использованием опросника EQ-5D-3L

Е.А. Александрова¹, А.Р. Хабибуллина¹, А.В. Аистов¹, Ф.Г. Гарипова¹, К.Дж. Герри^{1,2}, А.П. Давитадзе¹, Е.А. Заздравных¹, Д.В. Кислицын¹, М.Ю. Кузнецова¹, А.В. Купера¹, А.Ю. Мейлахс¹, П.А. Мейлахс¹, Т.И. Родионова¹, Е.В. Тараскина¹, Д.С. Щапов¹

¹Международный центр экономики, управления и политики в области здоровья, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, 3А

²Оксфордская школа глобальных и региональных исследований, Университет Оксфорда Великобритания, OX2 6JF, Оксфорд, Вудсток-роуд, 62

Резюме

Цель исследования – сформировать с использованием опросника EQ-5D-3L первые в России нормативные популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, репрезентирующие население и стратифицированные по полу и возрасту, а также учитывающие уровень образования групп. **Материал и методы.** Для составления популяционных показателей использован опросник EQ-5D-3L, исследование проведено на взрослом населении России в возрасте от 18 до 75 лет. Репрезентативная выборка составила 12 616 респондентов. **Результаты.** 59,3 % выборки находятся в полном здоровье (профиль «11111»). Доля респондентов, сообщающих о наличии каких-либо проблем со здоровьем, увеличивается с возрастом. Средний показатель по 100-балльной визуальной аналоговой шкале составляет 72,4 (стандартное отклонение 18,1, 95%-й доверительный интервал от 72,1 до 72,7). Мужчины в среднем имеют выше оценки в показателях здоровья по сравнению с женщинами. Среди образовательных групп с учетом пола и возраста не наблюдается статистически значимых различий в оценках здоровья. **Заключение.** Сравнение оценок качества жизни, связанного со здоровьем, с нормативными популяционными данными позволяет отслеживать различия в здоровье между группами населения, а также анализировать состояние здоровья и прогресс в лечении пациентов. Российские популяционные показатели оценки качества жизни, связанного со здоровьем, по опроснику EQ-5D-3L схожи с показателями Венгрии, а также многих европейских стран, США и Аргентины для возрастных когорт до 45 лет, в то время как для возрастных когорт старше 45 лет – значительно ниже. Данное свидетельство подтверждает, что заимствование весов для преобразования оценок EQ-5D-3L в индекс меры предпочтения для российских пациентов не является допустимым, особенно для старших возрастных групп.

Ключевые слова: статус здоровья, опросник качества жизни, оценка технологий здравоохранения, EQ-5D-3L, визуальная аналоговая шкала, самооценка здоровья, качество жизни в медицине.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-18-00307 «Здоровье нации: экономический подход к оценке здоровья и связанных с ним неравенства и качества жизни населения»).

Автор для переписки: Александрова Е.А., e-mail: ea.aleksandrova@hse.ru

Для цитирования: Александрова Е.А., Хабибуллина А.Р., Аистов А.В., Гарипова Ф.Г., Герри К.Дж., Давитадзе А.П., Заздравных Е.А., Кислицын Д.В., Кузнецова М.Ю., Купера А.В., Мейлахс А.Ю., Мейлахс П.А., Родионова Т.И., Тараскина Е.В., Щапов Д. С. Российские популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, рассчитанные с использованием опросника EQ-5D-3L. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 99–107. doi: 10.15372/SSMJ20200314

Russian population health-related quality of life indicators calculated using the EQ-5D-3L questionnaire

E.A. Aleksandrova¹, A.R. Khabibullina¹, A.V. Aistov¹, F.G. Garipova¹, Ch.J. Gerry^{1,2}, A.P. Davitadze¹, E.A. Zazdravnykh¹, D.V. Kislitsyn¹, M.Yu. Kuznetsova¹, A.V. Kupera¹, A.Yu. Meylakhs¹, P.A. Meylakhs¹, T.I. Rodionova¹, E.V. Taraskina¹, D.S. Shchapov¹

¹ Centre for Health Economics, Management and Policy, National Research University Higher School of Economics 194100, Saint Petersburg, Kantemirovskaya st., 3A

² Oxford School of Global and Area Studies, University of Oxford Great Britain, OX2 6JF, Oxford, Woodstock rd., 62

Abstract

Objectives. The paper aims was forming the first health-related quality of life population indicators using EQ-5D-3L survey that represents the Russian population by gender and age, as well as by the attained level of education. **Material and methods.** For compiling population indicators, we use the EQ-5D-3L questionnaire. The study was conducted on the adult Russian population aged 18 to 75 years. A representative sample was 12616 respondents. **Results.** 59.3 % of the sample is in good health (profile 11111). The proportion of respondents reporting any health problems increases with age. The average score on a 100-point visual analogue scale is 72.4 (standard deviation 18,1; 95 per cent confidence interval from 72,1 to 72,7). Men, on average, tend to assess their health higher than women. However there are no statistically significant differences in health scores among educational groups, taking into account gender and age data. **Conclusions.** Comparison of health-related quality of life estimations with normative population data allows us to track differences in health between population groups, as well as to analyze the health status and progress in treating patients. The Russian health-related quality indicators from EQ-5D-3L survey are similar to the Hungary population indices, as well as to many European countries, the USA, and Argentina for age cohorts under 45 years of age. For the cohorts of respondents older than 45 years, Russian estimations are much lower than in other countries. This evidence confirms that borrowing scales from other countries for converting EQ-5D-3L values into a preference EQ-5D-3L index is not acceptable for Russian patients, especially for the elderly.

Keywords: health status, quality of life questionnaire, health technology assessment, EQ-5D-3L, visual analogue scale, self-assessed health, quality of life in medicine.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The study was funded by the Russian Science Foundation (project № 20-18-00307 «The health of nation: the multidimensional analysis of health, health inequality and health-related quality of life»).

Correspondence author: Aleksandrova E.A., e-mail: ea.aleksandrova@hse.ru

Citation: Aleksandrova E.A., Khabibullina A.R., Aistov A.V., Garipova F.G., Gerry Ch.J., Davitadze A.P., Zazdravnykh E.A., Kislitsyn D.V., Kuznetsova M.Yu., Kupera A.V., Meylakhs A.Yu., Meylakhs P.A., Rodionova T.I., Taraskina E.V., Shchapov D.S. Russian population health-related quality of life indicators calculated using the EQ-5D-3L questionnaire. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 99–107 [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200314

Введение

Опросник EQ-5D-3L является стандартизированным инструментом оценки качества жизни, связанного со здоровьем (standardized health-related quality of life questionnaire), разработанным группой EuroQoL в 1990 г. [1]. Полученные с его помощью данные позволяют оценить состояние здоровья и используются в анализе клинической

эффективности лекарств, при обследовании здоровья населения и для оценки экономической эффективности программ здравоохранения в качестве индекса полезности [2, 3].

Инструмент EQ-5D-3L дает общий целостный взгляд на качество жизни, связанное со здоровьем, как на благополучие человека в физической, эмоциональной и социальной сфере, предоставляя три основные характеристики здоровья [4]:

описательный профиль здоровья, визуальная аналоговая шкала (ВАШ, EQ-VAS) и индекс здоровья. Для практического использования оценок качества жизни, связанного со здоровьем, специалистам в сфере здравоохранения, фармацевтики, эпидемиологии и органам власти, разрабатывающим программы и политики по улучшению здоровья населения, необходимы репрезентативные популяционные нормы. Популяционные показатели выступают базовыми величинами, которые необходимы для интегральной характеристики здоровья населения и как показатель эффективности медицинских технологий. Многие страны имеют собственные репрезентативные показатели здоровья населения, полученные на основе национальных опросов с использованием опросника EQ-5D-3L [5–10]. В России первыми популяционными показателями, представляющими взрослое население в трудоспособном возрасте, явился опрос 1602 респондентов в 2017 г. [11]. Несмотря на репрезентативность опроса, представленные по России оценки здоровья не позволили в должной степени стратифицировать показатели по полу и возрастным группам.

В клинических исследованиях популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, позволяют выполнять сравнение пациентов с нормативными группами, отслеживать динамику и бремя болезни. Очевидно, что сравнение группы воздействия с контрольной не является достаточным – требуется сопоставление с социально приемлемыми показателями для населения в определенной пологовозрастной группе [12, 13]. Важность популяционных показателей для системы здравоохранения сложно переоценить – это источник информации о здоровье нации для органов власти, доказательные данные при распределении ресурсов в системе здравоохранения и возможность мониторинга программ и политик, направленных на охрану здоровья населения [14].

Основная цель данной статьи – предоставление популяционных норм EQ-5D-3L для России в 2019 г., рассчитанных на основе ответов 12 616 респондентов в возрасте от 18 до 75 лет, репрезентирующих население России и стратифицированных по полу и возрасту, а также с учетом образовательных групп.

Основой инструмента оценки качества жизни, связанного со здоровьем населения EQ-5D-3L, является анкета, имеющая два раздела. В первом разделе анкеты респонденту предлагается выбрать утверждение, наилучшим образом описывающее его состояние здоровья *на сегодняшний день* по пяти компонентам (dimensions): D1 – подвижность или способность передвижения, D2 –

уход за собой, D3 – повседневная деятельность, D4 – боль/дискомфорт, D5 – тревога/депрессия. Пять компонент формируют профиль здоровья респондента, описывая степень выраженности проблем по трем уровням (1 – «нет никаких проблем», 2 – «некоторые проблемы» и 3 – «серьезные проблемы»). Цифры для всех пяти компонент объединяются в пятизначный код, описывающий состояние и уникальный профиль здоровья индивида. Например, профиль «11223» означает, что респондент не испытывает трудности с передвижением (D1) и уходом за собой (D2), имеет некоторые проблемы с повседневной деятельностью (D3) и испытывает умеренные боли/дискомфорт (D4), а также серьезные проблемы с тревогой/депрессией (D5).

Во втором разделе опросника (ВАШ, EQ-VAS) респондент отмечает свое состояние здоровья *на момент исследования* в промежутке от 0 до 100, где 100 – наилучшее из возможных в его представлении состояний здоровья. Заполненная респондентом анкета EQ-5D-3L позволяет получить две оценки – пятизначный трехуровневый код по пяти компонентам EQ-5D (профиль здоровья) и численную характеристику самооценки здоровья от 1 до 100 EQ-VAS. Описанное в таком унифицированном виде состояние здоровья отдельного человека можно сопоставить со среднестатистическими показателями населения определенной пологовозрастной группы или пациентов с аналогичным профилем здоровья.

Материал и методы

Опрос по стандартизированной анкете EQ-5D-3L проведен в 2018–2019 гг. в рамках 27-й волны лонгитюдного обследования домохозяйств Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики». Русскоязычный опросник EQ-5D-3L валидирован [15] и адаптирован под интервью в формате «лицом к лицу» (face-to-face). Опрос проводился в виде личных интервью на дому респондента с соблюдением международных протоколов.

В общей сложности в опросе участвовало 18 234 респондента, из которых в последующем были исключены 4080 респондентов младше 18 лет и 1158 человек старше 75 лет (22,4 и 6,4 % исходной выборки соответственно). Валидными ответами явились 14 473, с учетом удаленной 3761 анкетой (20,6 %) с пропущенными данными по одной из компонент EQ-5D-3L или ВАШ (EQ-VAS), а также значениями, превышающими 3, по одной из описательных компонент здоровья и превышающими максимально допустимыми

мое значение 100 по ВАШ (EQ-VAS). Конечное число респондентов составило 12 616 (69,2 % исходной выборки).

Для формирования популяционных показателей произведена группировка данных по полу (мужчины и женщины) и возрасту (18–25, 26–35, 36–45, 46–55, 56–65, 66–75 лет). Средний возраст выборки $44,7 \pm 15,2$ года, 7160 (56,8 %) респондентов составляют женщины, 5364 (42,5 %) закончили только школу или имеют начальное профессиональное образование, 3522 (27,9 %) имеют среднее специальное образование, 3726 (29,6 %) – высшее.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического, среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$) и 95%-го доверительного интервала ([95 % CI]), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %). Межгрупповое сравнение проводили с помощью метода группирования выборок с наименее значимой разницей (Fisher LSD), различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ ответов свидетельствует о том, что 7475 (59,3 %) респондентов находятся в «полном здоровье» (профиль здоровья «11111»), 2026 (16,1 %) имеют только по одному значению 2 (некоторые проблемы по одной из пяти компонент) в пяти компонентах профиля здоровья, 2759 (21,9 %) сообщили, что у них по нескольким компонентам имеются некоторые проблемы, 356 (2,8 %) имеют как минимум одну выраженную проблему (значение 3 минимум по одной из компонент). Среднее значение ВАШ (EQ-VAS) по выборке составляет $72,4 \pm 18,1$ (с 95 % CI от 72,08 до 72,72).

В табл. 1 представлены распределения ответов респондентов по каждой из пяти компонент в разбивке по половозрастным группам. Например, для женщин в возрасте от 36 до 45 лет по компоненте боль/дискомфорт типичным распределением является следующее: 80,9 % – нет проблем, 18,6 % – некоторые проблемы, 0,5 % – серьезные проблемы. Возможна и иная интерпретация тех же значений: с вероятностью 0,191 у женщин в возрасте 36–45 лет ожидается наличие проблем в категории боль/дискомфорт, при этом отсутствие проблем с вероятностью 0,809. В возрастной когорте 18–25 наиболее вероятными являются проблемы с тревогой/депрессией как у мужчин, так и у женщин (см. табл. 1). Подобное преобладание над остальными компонентами наблюдается у мужчин в возрасте до 45 лет, а у женщин – до 55 лет. У мужчин 46 лет и более начинают пре-

обладать проблемы в категории боль/дискомфорт. У женщин 56 лет и старше наиболее распространенные проблемы также связаны с болью/дискомфортом, достигая 66,2 % в возрасте 66–75 лет.

В табл. 2 и на рисунке представлены средние популяционные показатели ВАШ (EQ-VAS) по половозрастным группам. Женщины оценивают свое здоровье ниже по сравнению с мужчинами (различия статистически значимы вплоть до 65 лет). Есть весьма убедительные свидетельства о различиях в показателях здоровья по уровню образования [16, 17]. Однако наблюдаемые статистически значимые различия в показателях ВАШ (EQ-VAS) по образовательным группам не подтверждаются при учете возрастной классификации респондентов ни для мужчин, ни для женщин (см. табл. 2).

В табл. 3 представлены основные профили здоровья по каждой половозрастной группе респондентов. Для идентификации разнообразия профилей здоровья выбран порог – не менее 1 % респондентов в соответствующей половозрастной группе имеют указанный профиль. Вариация комбинаций профилей здоровья растет с каждой следующей возрастной группой. Доля лиц, описывающих свое здоровье профилем «11111», среди мужчин в среднем выше, чем среди женщин во всех возрастных группах. Интересной особенностью популяционных показателей является наличие профиля «33333» у мужчин в возрасте 66–75 лет.

Обсуждение

В статье представлены популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, на основе опросника EQ-5D-3L для России. Репрезентативная выборка взрослого населения в 2019 г. позволила сформировать профили здоровья, содержащие информацию о частоте и доле сообщаемых проблем для каждой из пяти компонент, а также получить количественную оценку качества жизни, связанного со здоровьем, в зависимости от пола, возраста и уровня образования.

Популяционные показатели оценки качества жизни, связанного со здоровьем, свидетельствуют, что в соответствии с системой профиля EQ-5D-3L в среднем 59,3 % россиян сообщают об отсутствии проблем со здоровьем во всех пяти компонентах, что согласуется с опросами населения [18–20] в других странах. Стоит отметить, что в России наиболее часто сообщаемые проблемы со здоровьем связаны с компонентой тревога/депрессия для мужчин до 46 лет и женщин до 56 лет, что отличается от результатов других

Таблица 1. Распределение ответов респондентов по EQ-5D, % по каждой категории
 Table 1. Distribution of EQ-5D respondents' answers, % for the each dimension

Параметр	Мужчины, лет					Женщины, лет								
	Все	18–25	26–35	36–45	46–55	56–65	66–75	Все	18–25	26–35	36–45	46–55	56–65	66–75
Всего	100	12,4	23,0	22,4	17,0	16,2	8,1	100	10,4	20,3	20,1	16,7	19,6	13,0
Подвижность														
Нет проблем	86,3	97,9	96,0	92,3	86,6	71,4	52,6	79,1	96,9	95,9	91,3	80,1	62,0	44,2
Некоторые проблемы	13,2	1,8	3,9	7,6	13,1	27,8	44,4	20,8	3,0	4,1	8,6	19,9	37,8	55,1
Серьезные проблемы	0,5	0,3	0,2	0,1	0,3	0,8	3,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,2	0,7
Уход за собой														
Нет проблем	94,8	99,4	98,6	97,6	96,0	87,4	80,9	92,4	98,3	98,8	97,4	93,3	87,4	76,2
Некоторые проблемы	4,7	0,3	1,2	2,3	3,8	11,6	16,1	7,4	1,8	1,2	2,5	6,6	12,4	22,5
Серьезные проблемы	0,5	0,3	0,2	0,1	0,2	1,0	3,0	0,2	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	1,3
Повседневная деятельность														
Нет проблем	89,2	99,3	97,0	94,3	89,1	76,2	62,4	84,9	96,8	96,7	93,5	86,7	72,7	59,6
Некоторые проблемы	10,0	0,3	2,8	5,6	10,5	22,1	22,9	14,7	3,2	3,2	6,5	13,0	26,6	38,9
Серьезные проблемы	0,8	0,4	0,2	0,1	0,4	1,7	3,6	0,4	0,0	0,1	0,1	0,3	0,7	1,5
Боль/дискомфорт														
Нет проблем	77,5	94,5	90,5	84,4	75,1	56,2	41,5	68,9	91,9	89,5	80,9	67,9	47,3	33,8
Некоторые проблемы	21,4	5,3	9,3	15,2	24,0	40,7	55,1	29,5	7,4	10,4	18,6	31,3	49,8	61,1
Серьезные проблемы	1,1	0,2	0,2	0,4	0,9	3,1	3,4	1,6	0,7	0,1	0,5	0,8	2,9	5,1
Тревога/депрессия														
Нет проблем	79,6	90,8	86,1	81,0	80,0	69,1	59,5	68,3	86,2	79,3	71,0	65,8	57,0	53,1
Некоторые проблемы	19,0	8,9	12,9	17,8	19,1	28,3	37,4	30,2	13,1	19,7	27,9	32,6	40,7	44,7
Серьезные проблемы	1,4	0,3	1,0	1,2	0,9	2,6	3,2	1,5	0,7	1,0	1,1	1,6	2,4	2,2
ВАШ (EQ-VAS)	74,9 ± 18,0	86,4 ± 12,5	82,0 ± 14,2	77,8 ± 15,2	71,8 ± 17,1	64,0 ± 17,7	56,6 ± 18,4	70,5 ± 17,9	82,8 ± 14,5	79,8 ± 14,2	74,6 ± 15,3	69,1 ± 16,1	61,6 ± 15,9	55,4 ± 16,5
	[74,4–75,4]	[85,4–87,3]	[81,2–82,8]	[77,0–78,7]	[70,7–72,9]	[62,8–65,2]	[54,9–58,4]	[70,1–70,9]	[81,7–83,8]	[79,1–80,5]	[73,8–75,4]	[68,2–70,0]	[60,8–62,4]	[54,3–56,4]

Таблица 2. Средние показатели ВАШ (EQ-VAS) в зависимости от пола, возраста и образования

Table 2. Average EQ-VAS indicators depending on gender, age and education

Образование	Возрастная группа, лет						
	18–25	26–35	36–45	46–55	56–65	66–75	Все
	Мужчины						
Среднее	86,6 ± 13,1* [85,1–88,0]	82,0 ± 15,3 [80,7–83,3]	77,0 ± 15,6 [75,8–78,2]	71,2 ± 17,6* [69,7–72,7]	64,4 ± 17,5 [62,9–65,9]	57,0 ± 17,2* [54,8–59,3]	74,0 ± 18,4 [73,3–74,7]
Среднее специальное	86,0 ± 12,2 [84,6–87,5]	82,5 ± 13,5* [81,0–83,9]	78,3 ± 15,8 [76,3–80,3]	71,9 ± 16,9* [69,5–74,2]	64,2 ± 17,1* [61,6–66,8]	56,1 ± 19,1* [52,2–60,0]	76,7 ± 17,6 [75,7–77,6]
Высшее	86,9 ± 11,1 [84,3–89,4]	81,6 ± 13,3 [80,4–82,9]	79,1 ± 13,8 [77,6–80,6]	73,5 ± 16,1 [71,3–75,7]	62,6 ± 18,6 [59,9–65,3]	56,2 ± 19,9 [52,7–59,7]	75,2 ± 17,7 [74,2–76,1]
	Женщины						
Среднее	83,0 ± 16,0 [81,0–85,0]	79,0 ± 15,1 [77,5–80,4]	73,4 ± 16,3 [72,0–74,8]	68,3 ± 16,9* [66,7–69,9]	60,2 ± 16,2 [58,8–61,5]	53,7 ± 16,6* [52,1–55,4]	68,7 ± 18,8 [68,0–69,4]
Среднее специальное	82,3 ± 13,8 [80,8–83,7]	79,7 ± 14,9* [78,0–81,3]	74,2 ± 16,5 [72,4–75,9]	68,0 ± 15,9* [66,5–69,6]	61,3 ± 15,7* [59,9–62,7]	56,3 ± 17,2* [54,4–58,1]	69,9 ± 18,2 [68,8–70,3]
Высшее	83,6 ± 13,3 [81,5–85,8]	80,4 ± 13,3 [79,4–81,3]	75,8 ± 13,7 [74,7–76,9]	71,4 ± 15,0 [69,8–73,0]	64,2 ± 15,3 [62,6–65,8]	56,7 ± 15,2 [54,7–58,7]	73,4 ± 16,2 [72,8–74,1]

Примечание. Статистически значимо различающиеся группы ($p < 0,05$) обозначены звездочкой.

стран, где наиболее распространенные проблемы регистрируются в компоненте наличие боли/дискомфорта [3]. Поскольку по-прежнему существуют проблемы, связанные с игнорированием важных тем психического здоровья в России, таких как стигматизация и благополучие пациентов, наши результаты подчеркивают важность учета психического здоровья в оценке качества жизни.

Мужчины в среднем склонны оценивать свое здоровье выше, чем женщины, но снижение показателей с возрастом одинаково для обоих полов. Среди образовательных групп с учетом пола и возраста не наблюдается статистически значимых различий в оценках здоровья. Отсут-

ствие таких различий между данными EQ-5D-3L и уровнем образования в популяции не согласуется с результатами некоторых зарубежных исследований, в которых выявлено его положительное влияние на показатели здоровья [19, 21, 22]. Дальнейший анализ закономерностей между уровнем образования и самооценками здоровья требует дополнительных исследований с учетом социально-экономических факторов и заболеваемости респондентов.

Отсутствие собственных специализированных весов для расчета сводного индекса EQ-5D-3L препятствует формированию стандартизированных оценок полезности для различных состояний здоровья в России. Информация, сформированная в виде индекса EQ-5D-3L, особенно полезна при проведении анализа «затраты – полезность» в экономике здоровья и расчета лет жизни с поправкой на их качество (quality-adjusted life-year, QALY). Каждой стране соответствует свой уникальный набор значений оценок состояний здоровья и не существует обобщенного руководства, какой набор весов следует использовать в случае отсутствия у страны собственного тарифа. Следует отметить, что представленные в статье популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем россиян, сопоставимы с международными популяционными нормами EQ-5D-3L [3], наиболее близкими показателями для нас являются оценки, полученные в Венгрии, а также в США и Великобритании. Однако российские показатели оценки EQ-5D-3L для возрастных ко-

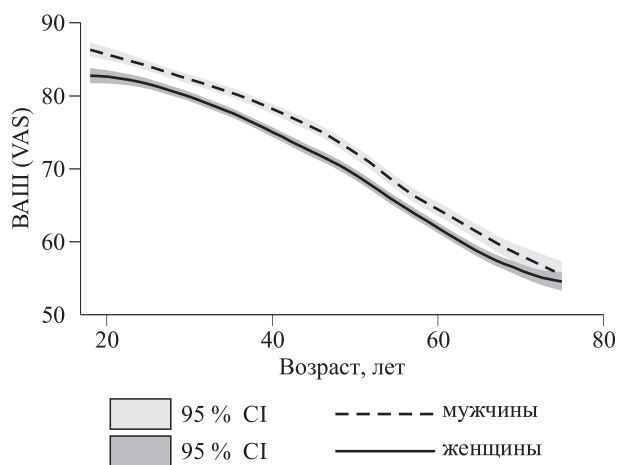


Рис. Распределение ВАШ (EQ-VAS) по полу и возрасту
Fig. VAS distribution (EQ-VAS) by gender and age

Таблица 3. Наиболее распространенные профили здоровья по полу и возрасту
(в скобках указана доля респондентов с соответствующим профилем
в указанной половозрастной группе)

Table 3. The most common health profiles by gender and age (in parentheses is the percentage
of respondents with the health profile in the specified gender and age group)

Возрастная группа, лет	Мужчины	Женщины
18–25	11111 (87,2 %) 11121 (2,4 %) 11112 (6,7 %) 11122 (1,5 %)	11111 (81,3 %) 11122 (2,0 %) 11112 (9,0 %) 11121 (1,6 %)
26–35	11111 (80,0 %) 11121 (3,2 %) 11112 (8,0 %) 11122 (2,5 %)	11111 (74,0 %) 11122 (3,7 %) 11112 (13,3 %) 11121 (2,5 %)
36–45	11111 (72,6 %) 21121 (1,2 %) 11112 (8,9 %) 21122 (1,2 %) 11121 (4,0 %) 21111 (1,1 %) 11122 (4,0 %) 22222 (1,1 %)	11111 (61,8 %) 21122 (1,6 %) 11112 (16,4 %) 21222 (1,5 %) 11122 (5,8 %) 21121 (1,3 %) 11121 (4,0 %)
46–55	11111 (64,8 %) 21122 (1,6 %) 11112 (7,0 %) 21221 (1,5 %) 11121 (5,6 %) 11221 (1,3 %) 11122 (4,6 %) 11222 (1,2 %) 21121 (2,9 %) 21111 (1,5 %) 21222 (1,7 %) 22222 (1,4 %)	11111 (51,0 %) 21222 (2,3 %) 11112 (13,2 %) 21221 (1,9 %) 11122 (6,3 %) 11222 (1,8 %) 11121 (5,3 %) 21111 (1,2 %) 21122 (4,2 %) 22221 (1,2 %) 21121 (2,8 %) 12221 (1,0 %) 22222 (2,3 %)
56–65	11111 (43,0 %) 21122 (2,8 %) 11121 (8,9 %) 21222 (2,6 %) 11112 (8,1 %) 22221 (2,5 %) 11122 (4,9 %) 21111 (1,8 %) 21221 (4,4 %) 11222 (1,5 %) 22222 (4,4 %) 11221 (1,2 %) 21121 (4,1 %)	11111 (32,9 %) 22222 (5,6 %) 11112 (9,0 %) 21122 (5,5 %) 11122 (7,1 %) 21221 (3,9 %) 11121 (6,9 %) 11222 (2,9 %) 21222 (6,6 %) 21111 (2,6 %) 21121 (5,6 %) 22221 (1,9 %)
66–75	11111 (30,5 %) 21122 (4,8 %) 21222 (7,7 %) 22221 (4,3 %) 22222 (7,3 %) 21111 (2,1 %) 21221 (6,8 %) 11222 (1,8 %) 11121 (6,6 %) 11221 (1,6 %) 11122 (5,5 %) 21112 (1,1 %) 11112 (4,8 %) 33333 (1,1 %) 21121 (4,8 %)	11111 (21,6 %) 21221 (5,4 %) 22222 (10,7 %) 11112 (4,7 %) 21121 (8,3 %) 22221 (4,5 %) 21222 (7,3 %) 21111 (2,8 %) 21122 (6,6 %) 11222 (1,9 %) 11121 (5,8 %) 22232 (1,7 %) 11122 (5,6 %)

горт старше 45 лет ниже, чем в зарубежных странах, поэтому сопоставимость популяционных показателей России и других стран лишь частично решает проблему выбора весов для формирования индексов для экономического анализа и проведения клинических исследований.

Заключение

Измерение качества жизни, связанного со здоровьем, стало широко распространено последние несколько десятилетий, позволяя получить ценную информацию о самооценке здоровья и благополучия населения и пациентов. EQ-5D-3L является стандартизированным опросником для оценки состояния здоровья в соответствии с принципами доказательной медицины и расширяет представление врача о состоянии больного.

Основываясь на репрезентативной выборке населения России, мы оценили популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, по опроснику EQ-5D-3L. Результаты данного исследования могут быть использованы в качестве нормативных показателей для описания качества жизни, связанного со здоровьем населения в целом, а также как референтные значения для оценки бремени различных заболеваний. Сравнение состояний здоровья пациентов до начала лечения со среднестатистическими нормативными популяционными данными даст ценную информацию врачу при выборе программы вмешательства и стратификации пациентов для клинических исследований. Также полученные данные позволят сопоставить показатели качества жизни, связанного со здоровьем, в России и в других странах для определения этнических

различий в факторах риска и диспропорциях в показателях здоровья. Так, первичное сопоставление данных качества жизни по оценкам EQ-5D-3L показало, что хотя российские популяционные показатели схожи с показателями других стран, но заимствование зарубежных весов для расчета полезности индекса EQ-5D-3L может дать некорректные показатели для некоторых возрастных групп. Дальнейшими направлениями исследования качества жизни и оценки технологий здравоохранения в России может стать подбор модели выведения специфических весов для российской популяции и расчет индексов EQ-5D-3L.

Список литературы/References

1. EQ-5D concepts and methods: a developmental history. Eds.: P. Kind, R. Brooks, R. Rabin. Netherlands: Springer, 2005: 251 p.
2. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy*. 1990; 16 (3): 199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9
3. Janssen M.F., Szende A., Cabases J., Ramos-Goni J.M., Vilagut G., König H.H. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur. J. Health Econ*. 2019; 20 (2): 205–216. doi: 10.1007/s10198-018-0955-5
4. Александрова Е.А., Хабибуллина А.Р. Методология оценки качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием опросника EQ-5D-3L. *Рос. мед. журн.* 2019; 25 (4): 202–209. doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-4-202-209
- Aleksandrova E.A., Khabibullina A.R. Health-related quality of life measurement using EQ-5D-3L questionnaire. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2019; 25 (4): 202–209. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-4-202-209
5. Devlin N.J., Brooks R. EQ-5D and the EuroQol group: past, present and future. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2017; 15 (2): 127–137. doi: 10.1007/s40258-017-0310-5
6. Janssen B., Szende A. Population norms for the EQ-5D. In: Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D. Dordrecht: Springer, 2014. Chapter 3: 19–33.
7. Kind P., Dolan P., Gudex C., Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ*. 1998; 316 (7133): 736–741. doi: 10.1136/bmj.316.7133.736
8. Luo N., Johnson J.A., Shaw J.W., Feeny D., Coons S.J. Self-reported health status of the general adult US population as assessed by the EQ-5D and Health Utilities Index. *Med. Care*. 2005; 43 (11): 1078–1086. doi: 10.1097/01.mlr.0000182493.57090.c1
9. Scalone L., Cortesi P.A., Ciampichini R., Belisari A., D'Angiolella L.S., Cesana G., Mantovani L.G. Italian population-based values of EQ-5D health states. *Value Health*. 2013; 16 (5): 814–822. doi:10.1016/j.jval.2013.04.008
10. Shiroiwa T., Fukuda T., Ikeda S., Igarashi A., Noto S., Saito S., Shimozuma K. Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. *Quality of Life Research*. 2016; 25 (3): 707–719. doi: 10.1007/s11136-015-1108-2
11. Александрова Е.А., Герри К.Дж., Кайнд П., Хабибуллина А.Р. Популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем по опроснику EQ-5D. *Здравоохранение Рос. Федерации*. 2018; 62 (6): 295–303. doi: 10.18821/0044-197X-2018-62-6-295-303
- Aleksandrova E.A., Gerry C.J., Kind P., Khabibullina A.R. Health-related quality of life population indicators using EQ-5D questionnaire. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii = Health Care of the Russian Federation*. 2018; 62 (6): 295–303. [In Russian]. doi: 10.18821/0044-197X-2018-62-6-295-303
12. Hays R.D., Anderson R., Revicki D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual. Life Res*. 1993; 2 (6): 441–449. doi: 10.1007/bf00422218
13. Stavem K., Augestad L.A., Kristiansen I.S., Rand K. General population norms for the EQ-5D-3L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018; 16 (1): 204–213. doi: 10.1186/s12955-018-1029-1
14. Brazier J., Ratcliffe J., Saloman J., Tsuchiya A. Measuring and valuing health benefits for economic evaluation. Oxford University Press, 2017. 372 p. doi: 10.1093/med/9780198725923.001.0001
15. Khabibullina A., Gerry C.J. Valuing health states in Russia: A first feasibility study. *Value Health Reg. Issues*. 2019; 19: 75–80. doi: 10.1016/j.vhri.2019.01.005
16. Kim S.H., Jo M.W., Ock M., Lee S.I. Exploratory study of dimensions of health-related quality of life in the general population of South Korea. *J. Prev. Med. Public Health*. 2017; 50 (6): 361–368. doi: 10.3961/jpmph.16.076
17. McCaffrey N., Kaambwa B., Currow D.C., Ratcliffe J. Health-related quality of life measured using the EQ-5D-5L: South Australian population norms. *Health Qual. Life Outcomes*. 2016; 14 (1): 133–144. doi: 10.1186/s12955-016-0537-0
18. Feng Y., Devlin N., Herdman M. Assessing the health of the general population in England: how do the three- and five-level versions of EQ-5D compare? *Health Qual. Life Outcomes*. 2015; 13 (1): 171. doi: 10.1186/s12955-015-0356-8
19. Sørensen J., Davidsen M., Gudex C., Pederesen K.M., Brønnum-Hansen H. Danish EQ-5D population norms. *Scand. J. Public Health*. 2009; 37 (5): 467–474. doi: 10.1177/1403494809105286

20. Sun S., Chen J., Johannesson M., Kind P., Xu L., Zhang Y., Burström K. Population health status in China: EQ-5D results, by age, sex and socio-economic status, from the National Health Services Survey 2008. *Qual. Life Res.* 2011; 20 (3): 309–320. doi: 10.1007/s11136-010-9762-x
21. Borgonovi F., Pokropek A. Education and self-reported health: Evidence from 23 countries on the role of years of schooling, cognitive skills and social capital. *PloS One.* 2016; 11 (2): e0149716. doi: 10.1371/journal.pone.0149716
22. Kularatna S., Whitty J.A., Johnson N.W., Jaysinghe R., Scuffham P.A. EQ-5D-3L derived population norms for health related quality of life in Sri Lanka. *PloS One.* 2014; 9 (11), e108434. doi: 10.1371/journal.pone.0108434.

Сведения об авторах:

Екатерина Александровна Александрова, к.э.н., ORCID: 0000-0001-7067-5087, e-mail: ea.aleksandrova@hse.ru
Алина Ришатовна Хабибуллина, ORCID: 0000-0002-9483-0958, e-mail: akhabibullina@hse.ru
Андрей Валентинович Аистов, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0003-4747-0803, e-mail: aaistov@hse.ru
Фарида Габдулхаевна Гарипова, ORCID: 0000-0003-3076-7934, e-mail: fgaripova@hse.ru
Кристофер Джон Герри, профессор, ORCID: 0000-0001-9717-686X, e-mail: christopher.gerry@snt.ox.ac.uk
Арсен Паатович Давитадзе, ORCID: 0000-0002-5243-3671, e-mail: apdavitadze@edu.hse.ru
Евгений Александрович Заздравных, к.э.н., ORCID: 0000-0003-2016-8022, e-mail: ezazdravnykh@hse.ru
Дмитрий Викторович Кислицын, к.э.н., ORCID: 0000-0002-5018-2047, e-mail: dkislitsyn@hse.ru
Мария Юрьевна Кузнецова, ORCID: 0000-0003-0654-8475, e-mail: mariya.kuznetsova@hse.ru
Александра Валерьевна Купера, к.э.н., ORCID: 0000-0003-2972-2640, e-mail: akupera@hse.ru
Анастасия Юрьевна Мейлахс, ORCID: 0000-0003-2197-7649, e-mail: ameylakhs@hse.ru
Петр Александрович Мейлахс, к.соц.н., ORCID: 0000-0002-3029-9918, e-mail: pmeylakhs@hse.ru
Татьяна Игоревна Родионова, ORCID: 0000-0001-9623-9400, e-mail: tirodionova@edu.hse.ru
Елена Владимировна Тараскина, ORCID: 0000-0002-8630-9994, e-mail: etaraskina@hse.ru
Дмитрий Сергеевич Шапов, ORCID: 0000-0002-5367-328X, e-mail: dsschapov@edu.hse.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Aleksandrova, candidate of economical sciences, ORCID: 0000-0001-7067-5087, e-mail: ea.aleksandrova@hse.ru
Alina R. Khabibullina, ORCID: 0000-0002-9483-0958, e-mail: akhabibullina@hse.ru
Andrey V. Aistov, candidate of physico-mathematical sciences, ORCID: 0000-0003-4747-0803, e-mail: aaistov@hse.ru
Farida G. Garipova, ORCID: 0000-0003-3076-7934, e-mail: fgaripova@hse.ru
Christopher J. Gerry, professor, ORCID: 0000-0001-9717-686X, e-mail: christopher.gerry@snt.ox.ac.uk
Arsen P. Davitadze, ORCID: 0000-0002-5243-3671, e-mail: apdavitadze@edu.hse.ru
Evgenii A. Zazdravnykh, candidate of economical sciences, ORCID: 0000-0003-2016-8022, e-mail: ezazdravnykh@hse.ru
Dmitrii V. Kislitsyn, candidate of economical sciences, ORCID: 0000-0002-5018-2047, e-mail: dkislitsyn@hse.ru
Mariya Yu. Kuznetsova, ORCID: 0000-0003-0654-8475, e-mail: mariya.kuznetsova@hse.ru
Aleksandra V. Kupera, candidate of economical sciences, ORCID: 0000-0003-2972-2640, e-mail: akupera@hse.ru
Anastasiya Yu. Meylakhs, ORCID: 0000-0003-2197-7649, e-mail: ameylakhs@hse.ru
Petr A. Meylakhs, candidate of sociological sciences, ORCID: 0000-0002-3029-9918, e-mail: pmeylakhs@hse.ru
Tat'yana I. Rodionova, ORCID: 0000-0001-9623-9400, e-mail: tirodionova@edu.hse.ru
Elena V. Taraskina, ORCID: 0000-0002-8630-9994, e-mail: etaraskina@hse.ru
Dmitrii S. Shchapov, ORCID: 0000-0002-5367-328X, e-mail: dsschapov@edu.hse.ru

Поступила в редакцию 21.01.2020
После доработки 26.02.2020
Принята к публикации 28.04.2020

Received 21.01.2020
Revision received 26.02.2020
Accepted 28.04.2020